

SÉRIE A,
N° 3242

N° D'ORDRE
4114

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Jacques POISSON

1^{re} THÈSE : **Recherches sur les alcaloïdes des racines du**
Rauwolfia vomitoria Afz. (Apocynacées).

2^e THÈSE : **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 27 Mars 1958 devant la Commission d'examen.

MM. PREVOST *Président.*

MOYSE
JULIA

} *Examineurs.*

LONS - LE - SAUNIER
IMPRIMERIE MAURICE DECLUME

1959

SÉRIE A,
N° 3242

N° D'ORDRE
4114

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Jacques POISSON

1^{re} THÈSE : **Recherches sur les alcaloïdes des racines du**
Rauwolfia vomitoria Afz. (Apocynacées).

2^e THÈSE : **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 27 Mars 1958 devant la Commission d'examen.

MM. PREVOST *Président.*

MOYSE }
JULIA } *Examineurs.*



LONS - LE - SAUNIER
IMPRIMERIE MAURICE DECLUME

1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen J. PÉRÈS.

G. JULIA T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
 FOCH T Mécanique physique et expérimentale.
 PAUTHENIER T Electronique générale.
 DE BROGLIE T Théories physiques.
 PRENANT T Anatomie et Histologie comparées.
 GARNIER T Géométrie supérieure.
 PÉRÈS T Mécanique des fluides et applications.
 LAUGIER T Physiologie générale.
 M. CURIE T Physique (S.P.C.N.)
 BARRABÉ T Géologie structurale et géologie appliquée.
 G. DARMOIS. T Calcul des probabilités et physique mathématique.
 J. BOURCART T Géographie physique et Géologie dynamique.
 PLANTEFOL T Botanique.
 GRASSÉ T Evolution des êtres organisés.
 PRÉVOST T Chimie organique.
 BOULIGAND T Application de l'analyse à la Géométrie.
 CHAUDRON T Chimie appliquée.
 WYART T Minéralogie.
 TEISSIER T Zoologie.
 MANGENOT T Biologie végétale.
 P. AUGER T Physique quantique et relativité.
 MONNIER T Physiologie générale.
 PIVETEAU T Paléontologie.
 ROCARD T Physique (E.N.S.).
 H. CARTAN T Mathématiques (E.N.S.).
 LAFFITTE T Chimie générale.
 FAVARD T Géométrie supérieure.
 COULOMB T Physique du globe.
 M^{lle} COUSIN T Biologie anim. (S.P.C.N.)
 CHRÉTIEN T Chimie minérale.
 P. DRACH T Zoologie.
 KASTLER T Physique (E.N.S.)
 EPHRUSSI T Génétique.
 WURMSER T Biologie physico-chimique.
 RIVIÈRE T Géologie (S.P.C.N.)
 GAUTHERET T Biologie végét. (P.C.B.).
 LUCAS T Recherches physiques.
 A. THOMAS T Biologie cellulaire.
 ARNULF T Optique appliquée.
 MAX MORAND T Enseignement de physique.
 SOLEILLET T Physique.
 FORTIER T Mécanique expérimentale des fluides.
 DANJON T Astronomie.

LAPORTE T Physique générale et Radioactivité.
 JANET T Mécanique analytique et mécanique céleste.
 PETIT T Biologie maritime.
 QUENEY T Météorologie et dynamique atmosphérique.
 GALLIEN T Embryologie
 EICHHORN T Biologie végét. (P.C.B.)
 DE CUGNAC T Biologie végét. (P.C.B.)
 M^{lle} CAUCHOIS ... T Chimie-Physique.
 THELLIER T Physique du Globe.
 L'HÉRITIER T Génétique.
 GRIVET T Radioélectricité.
 PONCIN T Mécanique des fluides.
 DUBREIL T Arithmétique et théorie des nombres.
 QUELET T Chimie organique.
 CAGNIARD T Géophysique appliquée.
 CHAMPETIER T Chimie macromoléculaire.
 CUVILLIER T Géologie structurale et Géologie appliquée.
 JUNG T Pétrographie.
 TRILLAT T Microscopie et diffraction électronique.
 WIEMANN T Chimie organique structurale.
 JACQUINOT T Spectroscopie et physique céleste.
 VASSY T Physique de l'atmosphère.
 DESTOUCHES T Théories physiques.
 M. PRUVOST T Géologie.
 AMIEL T Chimie génér. (P.C.B.)
 HOCART T Minéralogie.
 J.-P. MATHIEU. ... T Physique (P.C.B.).
 COUTEAUX T Biologie animale (P.C.B.).
 MAY T Biologie animale (P.C.B.).
 CHOQUET T Calcul différentiel et intégral.
 FELDMANN T Biologie (P.C.B.).
 GUINIER T Physique gén. (P.C.B.).
 JOST T Physiol. comparée.
 FORTET T Calcul des probabilités.
 SCHWARTZ T Méth. Math. de la physique.
 CHOUARD T Physiologie Végétale.
 MALAVARD T Aviation.
 BRELOT. T Calcul différentiel.
 NORMANT T Chimie organ. (P.C.B.).
 BENARD T Chimie (P.C.B.).
 BUVAT T Botanique (E.N.S.)
 DUGUE T Statistiques Math.
 GELOSO. T Chimie (S.P.C.N.)
 SOULAIRAC T Psychophysiologie.
 ULRICH T Physiol. végétale.
 MARÉCHAL T Optique théorique et appl.
 KIRRMANN T Théories chimiques.

CHADEFAUD	T Botanique.	Mme TONNELAT ...	T Théories physiques.
DESTRIAU	T Physique (M.P.C.).	DIXMIER	T Mathématiques (M.P.C.).
M ^{lle} LE BRETON..	T Physiologie générale	SOUCHAY	T Chimie générale (P.C.B.).
SALEM	T Mathématiques générales.	AIGRAIN ..	Physique (P.C.B.).
LELONG	T Mathématiques générales.	BRUSSET	Chimie minérale.
DEVILLERS	Anatomie et Histologie comparées.	M. LEVY	Physique théorique.
EHRESMANN	T Topologie algébrique	Mme CHAIX	Chimie biologique.
FRANÇON	T Physique (S.P.C.N.).	Mme HUREL-PY ...	Biologie végétale (P.C.B.).
GLANGEAUD	T Géographie physique et Géologie dynamique.	PIAUX	Chimie (P.C.B.).
GODEMENT	T Mathématiques (M.P.C.).	BRUN	Mécanique expérimentale des fluides.
PISOT	T Calcul des probabilités.	LEDERER	T Chimie biologique.
E. ROCH	T Géologie.	Mme DUBREIL	T Mathématiques
SCHATZMANN	Astrophysique.	Mme LELONG	T Mathématiques (E.N.S.).
TERMIER	T Paléontologie stratigraphique.	BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.).
ZAMANSKY	T Mathématiques générales.	COTTE ...	T Physique (M.P.C.).
JOLIOT	T Physique nucléaire et radioactivité.	J. E. DUBOIS	T Chimie (S.P.C.N.).
LENNUIER	Physique (M.P.C.).	LAMOTTE	Zoologie (E.N.S.).
RIZET	Génétique.	A. MICHEL	T Chimie (S.P.C.N.).
		OLMER	T Energétique Générale.
		ROUAULT	T Physique générale.
		GAUTHIER	T Méc. appliquée

Secrétaire Général, ... CH. MONIER.

A MONSIEUR CHARLES PREVOST

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE A LA FACULTÉ DES SCIENCES

*qui a bien voulu me faire l'hon-
neur de présider le jury de cette
thèse,*

A MONSIEUR ALEXIS MOYSE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES A LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MONSIEUR MARC JULIA

MAÎTRE DE CONFÉRENCES A LA FACULTÉ DES SCIENCES

*qui ont accepté de juger ce tra-
vail,*

*Hommage de respectueuse grati-
tude.*

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Après m'avoir accepté dans votre
laboratoire et confié ce travail,
vous n'avez cessé de me prodiguer
conseils et encouragements.*

*En témoignage de respectueuse
et profonde gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. GOUTAREL

MAÎTRE DE RECHERCHES AU C.N.R.S.,
CHEF DE TRAVAUX DE PHARMACOTECHNIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS.

*Vous m'avez guidé tout au long
de mes recherches en me faisant
profiter de votre grande compé-
tence.*

*En hommage de très sincère
reconnaissance.*

A MONSIEUR MARIUS PICON

PHARMACIEN-CHEF HONORAIRE DES HÔPITAUX DE PARIS,
PROFESSEUR HONORAIRE A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS,

A MONSIEUR JEAN-EMILE COURTOIS

PHARMACIEN-CHEF DE L'HÔPITAL LAËNNEC,
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS.

*Votre bienveillance et votre appui
m'ont permis de poursuivre mes
travaux parallèlement à mes acti-
vités hospitalières.*

*Veillez trouver ici, avec mes
remerciements, l'assurance de mon
respectueux attachement.*

A MON PÈRE,

A MA MÈRE,

*dont la sollicitude a constam-
ment soutenu mes efforts,*

*en témoignage de ma profonde
affection.*

INTRODUCTION.

La chimie végétale s'intéresse depuis longtemps aux Apocynacées toxiques et après de nombreux travaux consacrés aux hétérosides cardiotoniques, l'attention des chercheurs se porte depuis quelques années sur les espèces renfermant des alcaloïdes.

Le genre *Rauwolfia*, groupant plus de 130 espèces, reste le plus étudié jusqu'à présent. Bien que ses vertus sédatives soient connues de longue date, il faut attendre 1932 pour que R. et S. SIDDIQUI retirent 5 bases cristallisées des racines d'une espèce indienne, le *Rauwolfia serpentina* Benth. Ces bases n'expliquant pas l'action physiologique de la drogue entière, les investigations doivent s'orienter dans une autre direction aboutissant, en 1952, à l'isolement du principe actif majeur également alcaloïdique : la réserpine, par MÜLLER, SCHLITTLER et BEIN après plusieurs années de collaboration entre chimistes et pharmacologues. Cette découverte a été l'amorce d'un nombre considérable de travaux sur les alcaloïdes des diverses espèces de *Rauwolfia* et par contre-coup, des genres voisins.

Depuis plus de 20 ans, M.-M. JANOT, R. GOUTAREL et leurs collaborateurs se sont intéressés aux alcaloïdes indoliques et on leur doit des études fondamentales dans la série de la yohimbine et dans celles voisines de la corynanthéine et de l'ibogaïne. Ainsi, dès 1953, furent continuées les recherches sur les *Rauwolfia*, amorcées en 1940 au sujet du *R. heterophylla* ROEM et SCHULT (Piñique-Piñique de la Colombie) en collaboration avec R. PARIS et R. MENDOZA (*). Dans le cadre de ces travaux, M. le Professeur M.-M. JANOT me confia l'étude d'une espèce commune en Afrique Occidentale Française : le *Rauwolfia vomitoria* Afz., étude qui fait l'objet de la présente thèse.

(*) Voir à ce sujet [54], [79], [92].

Après avoir élaboré une méthode d'extraction à la fois sélective et douce (nombre d'alcaloïdes contenus dans la plante étant fragiles) et en me limitant à l'examen des racines, organes les plus actifs et les plus riches en alcaloïdes, j'ai eu pour but d'en isoler les principales bases puis d'en déterminer autant que possible la constitution.

Le *plan adopté* est, par conséquent, le suivant :

- 1) *Généralités sur les Rauwolfia.*
- 2) *Généralités sur le R. vomitoria* : rappel botanique — études chimiques antérieures ou parallèles.
- 3) *Travaux personnels sur les alcaloïdes du R. vomitoria* :
— *Partie extractive* : choix d'une méthode d'extraction.
— *Partie chimique* :
 - a) *Alcaloïdes classés* :
 - . Groupe du yohimbane : sérédine.
 - . Groupe de l'hétéroyohimbane : raumitorine.
 - . Groupe de la sarpagine : sarpagine.
 - . Groupe de l'ajmaline : rauvomitine.
 - b) *Alcaloïdes non classés* :
 - . Sérédamine ; mitoridine (N.B.).

Je ne saurais commencer mon exposé sans remercier également :

— M. H. PÉNAU, Membre de l'Académie de Médecine, Directeur scientifique honoraire de la Société Française de la Pénicilline et de l'U.C.L.A.F., qui a fait parvenir au laboratoire plusieurs lots de racines de diverses provenances.

— M. le Professeur L. VELLUZ, Directeur scientifique de l'U.C.L.A.F., pour les facilités industrielles qu'il m'a données lors de certaines extractions, et M. P. BELLET, qui a bien voulu en surveiller l'exécution.

— M. LALANDE, Directeur du Centre Agronomique de Sérédou par Macenta (Guinée Française) à qui je dois des envois de racines récoltées sur son domaine.

(N.B.) Le texte imprimé de cette thèse diffère du texte dactylographié présenté lors de la soutenance par la suppression des rappels d'ordre bibliographique sur la composition chimique des Rauwolfia et sur les principaux travaux concernant la structure de certaines catégories d'alcaloïdes indoliques. La revue sur les alcaloïdes des Rauwolfia, fera l'objet d'une publication séparée.

— M. le Professeur V. PRELOG, Directeur de l'Institut de Chimie Organique et M. MENSER, Directeur du Laboratoire Microanalytique de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zürich,

— M. le Professeur R. DELABY et M. le Professeur R. DAMIENS, de la Faculté de Pharmacie de Paris,

— MM. R. POIRIER et BERRET, de l'U.C.L.A.F.,
pour les microanalyses effectuées dans leurs laboratoires.

— M. le Professeur Y. RAOUL, qui a mis à ma disposition son spectrophotomètre U.V.

— M. HESPEL et Mme HOUELLE (Laboratoire de M. le Professeur J. GUY) pour l'exécution des spectres I.R.

Je remercie aussi particulièrement :

— M. E. FELLION, qui m'a apporté sa collaboration dévouée pour nombre d'extractions et de chromatographies,
et tous mes camarades du laboratoire pour leur concours en maintes circonstances :

MM. J. LE MEN et A. LE HIR, Maîtres de Conférences-Agrégés, R. POTTIER, Assistant, Mmes et Mlles M. CHOIX, C. CONREUR, C. FAN, Y. GABBAÏ, D. TULEU, D. VAN STOLK, et MM. NGUYEN AN'QU, F. PERCHERON, P. POTIER, E. WARNHOFF.

PARTIE THÉORIQUE.

I. — GÉNÉRALITÉS SUR LES *RAUWOLFIA*.

Le genre *Rauwolfia* appartient à la famille des Apocynacées. Sa taxonomie (Voir [52]) encore sujette à discussion a fait l'objet en particulier des travaux de PICHON [98] et plus récemment de RAO [129]. Dans l'ensemble, les *Rauwolfia* sont des arbrisseaux, exceptionnellement des herbes buissonnantes, répartis dans toute la zone tropicale et subtropicale.

La prospection chimique de ces plantes a été menée activement surtout depuis 1952, année de l'isolement de la réserpine à partir des racines du *Rauwolfia serpentina* par MÜLLER, SCHLITTLER et BEIN [83]. Plus de 30 espèces différentes originaires de l'Asie, (Indes et Indochine), de l'Amérique centrale, de l'Afrique tropicale (Congo, Afrique du Sud) et même de l'Océanie ont été étudiées, desquelles on a retiré une cinquantaine d'alcaloïdes possédant en commun l'enchaînement indolique.

Des ouvrages ou articles récents ont fait le point sur la pharmacognosie [35, 81, 84, 129], la composition chimique [16, 29, 32, 76, 84, 97, 108, 129], et les propriétés pharmacodynamiques [9] des *Rauwolfia*.

2. — GÉNÉRALITÉS SUR LE *RAUWOLFIA VOMITORIA*, Afz.

L'espèce *Rauwolfia vomitoria* fut décrite pour la première fois en 1818 par Adam AFZELIUS, botaniste suédois [1]. PICHON [98] classe cette espèce dans la tribu des Plumieroidées, section *Endolobus*. Arbres ou arbustes à racines pivotantes très développées, assez répandus dans toute l'Afrique tropicale et subtropicale depuis le Sénégal jusqu'au Kenya [4]. Des essais de culture ont été réalisés ces dernières années en Guinée Française (Sérédou) et au Congo Belge [28].

Son emploi en médecine populaire indigène est fort ancien et se trouve rapporté par plusieurs auteurs, notamment HOLLAND [51], DUBOIS [28], DALZIEL [21], CHEVALLIER [19], PERROT [96], LAFFITTE [67], KERHARO et BOUQUET [63], qui font état de sa fréquente prescription par les guérisseurs.

Les vertus attribuées à cette drogue par les autochtones sont très variées et dépendent des contrées, de la partie de la plante utilisée ou des conditions d'administration. Cependant, les propriétés sédatives et émétopurgatives des racines sont les plus marquantes et quelles que soient les régions, on relève toujours l'utilisation des racines de *R. vomitoria* sous forme de décoctés, macérés, infusés, dans les fièvres, les ictères, la dysenterie, la lèpre, où elles agissent en provoquant des vomissements et une diarrhée profuse avec sudation et diurèse abondante. D'autre part, et sans doute à doses moindres, le décocté de racines amène un sommeil paisible, ce qui le fait utiliser chez les déments et pour combattre les convulsions infantiles. A cette action sédative semble s'ajouter, dans certains cas, une activité antithermique.

Toutes ces propriétés ne sont pas sans rappeler celles du *R. serpentina* [9], du *R. canescens* [132] ou du *R. heterophylla* [79] et il est remarquable de retrouver cette similitude d'emploi dans des contrées fort éloignées les unes des autres. Cependant, alors que ces dernières espèces ont suscité des études depuis plus de 60 ans, le *Rauwolfia vomitoria* est resté ignoré des pharmacologues jusqu'en 1939, date à laquelle une note de R. HAMET [46] signale chez le chien l'action hypo-

tensive et adrénolytique d'un extrait de racines. Ultérieurement, le même auteur en confirme les propriétés émétopurgatives, neurosédatives [46] et rénodilatatrices [48].

L'étude pharmacognosique des racines du *R. vomitoria* a été abordée par divers auteurs parmi lesquels EVANS [33], CANTORIA et YOUNGKEN [14], PARIS et DILLEMANN [94].

Au point de vue chimique, le premier travail dû à R. PARIS [93] remonte à 1942. Il isole à partir d'un faible échantillon de racines en provenance de l'A.O.F. cinq bases qu'il rapproche de celles isolées du *R. serpentina* par SIDDIQUI [113] en 1931. Ultérieurement, SCHLITTLER, SCHWARZ, BADER [110] obtiennent l'ajmaline et l'alstonine d'un lot de racines du Congo Belge.

A partir de 1954, parallèlement à nos recherches, quelques auteurs étrangers apportent leur contribution à l'étude chimique des racines du *R. vomitoria*, aboutissant à l'isolement de plusieurs alcaloïdes déjà reconnus dans d'autres espèces (voir Tableau 2).

3. — LES ALCALOÏDES
DU *RAUWOLFIA VOMITORIA* Afz.
TRAVAUX PERSONNELS.

PARTIE EXTRACTIVE.

Ayant eu à ma disposition divers lots de racines et d'écorces de racines en provenance :

- du Centre agronomique de Sérédou (Guinée Française) dont le Directeur, M. LALANDE, a eu l'amabilité d'adresser au laboratoire plusieurs envois d'écorces ou de racines entières récoltées à diverses époques et botaniquement contrôlées (*),
- de la Côte d'Ivoire (Abidjan),
- du Congo Belge,

ces deux lots provenant de cueillette indigène, et dûs à la générosité de M. PÉNAU et de l'U.C.L.A.F.,

j'ai essayé plusieurs *méthodes d'extraction* en tenant compte de la fragilité de certaines bases, notamment des alcaloïdes-esters et de la présence dans les racines de produits résineux (latex) entravant beaucoup les opérations de purification.

Je me suis finalement arrêté à deux d'entre elles :

1°) *Extraction par l'éther* en milieu ammoniacal (percolation à froid, ou à chaud en 2 temps, ou agitation prolongée). Les rendements sont excellents et on obtient des extraits très propres. Toutefois, dans les méthodes à froid, le contact doit être prolongé longtemps car certaines bases sont peu solubles dans l'éther (sarpagine, sérédine, réserpine). D'autre part, on n'extraît pas les bases fortes.

2°) *Extraction par l'eau acétique à 15 p. 100*. Ici, l'acide acétique dilué sert de solvant et réalise un épuisement rapide de la drogue. La faible acidité du milieu évite certaines alté-

(*) Les *Rauwolfia* récoltés à Sérédou poussent entre 500 et 900 mètres. On arrache de Novembre à Mai les racines d'arbres âgés de 3 à 6 ans.

rations, mais de nombreuses autres substances sont également entraînées, ce qui nécessite une purification plus poussée. Cette méthode permet, par contre, l'isolement des bases fortes.

Dans les deux cas, les extraits bruts sont purifiés par passages successifs en milieu acide et alcalin.

En ce qui concerne le *fractionnement des alcaloïdes*, la méthode de choix par sa sélectivité est la chromatographie d'adsorption sur alumine. Elle a été utilisée dans toutes les opérations.

Parallèlement, j'ai tenté des fractionnements en me basant sur la répartition des alcaloïdes d'après leur p_k (voir Tableau I) :

En agitant une solution acétique des bases avec du chloroforme ou un autre solvant chloré [95, 111], on constate qu'on entraîne dans la phase chloroformique la réserpine et les alcaloïdes voisins. J'ai modifié cette méthode en m'inspirant de celle utilisée par M.-M. JANOT et R. GOUTAREL pour l'extraction des alcaloïdes des *Pseudocinchona*, avec séparation en chlorhydrates chloroformosolubles et hydrosolubles [58]. On obtient ainsi une fraction riche en réserpine qui peut cristalliser spontanément et qui contient la majorité des bases très faibles ($p_{ka} < 7$). Pour contrôler l'extraction de la réserpine aux différents stades et tenter d'obtenir une séparation aussi complète que possible, j'ai mis au point une méthode de dosage de la réserpine dans un mélange de bases par saponification et dosage de l'acide triméthoxybenzoïque (T.M.B.) libéré conjointement par volumétrie et spectrophotométrie U.V. J'ai constaté alors que les chiffres obtenus par dosage étaient très supérieurs à ceux que donnaient les produits réellement extraits, ce qui laissait à penser qu'une assez forte quantité d'alcaloïdes-esters de l'acide T.M.B. ou d'acides voisins pouvaient exister dans la plante à côté de la réserpine. De fait, j'ai pu montrer dans une fraction de chromatographie l'existence d'un triméthoxybenzoate indolinique : *la rauvomitine*, que j'ai ensuite obtenu à l'état pur.

TABLEAU 1.

Schéma de l'extraction des alcaloïdes suivant leur basicité.

Solution acétique des bases totales

+ CHCl_3



En combinant les méthodes d'extraction et de fractionnement ci-dessus, j'ai réussi à isoler :

A. — DANS UN LOT DE RACINES PROVENANT
DE LA CÔTE D'IVOIRE.

1) *L'ester triméthoxy-3,4,5 benzoïque d'une base indolinique* très proche de l'ajmaline [101]. Cet alcaloïde-ester a été décrit simultanément et indépendamment de nous par HAACK et ses collaborateurs sous le nom de *rauvomitine* [44]. $C_{30}H_{34}O_5N_2$, F. 111° (*). Spectre U.V. (fig. 13). Spectre I.R. (fig. 14). C'est le triméthoxy-3-4,5 benzoate de tétraphyllicine. Rdt = 0,8 g par kg de racines.

B. — DANS LES LOTS EN PROVENANCE DE SÉRÉDOU.

2) *La réserpine* $C_{33}H_{40}O_9N_2$ F. 285° [99]. Alcaloïde indolique majeur du *Rauwolfia serpentina* Benth.

3) *La raumitorine* $C_{22}H_{26}O_4N_2$, F. 138° , base nouvelle à spectre U.V. indolique (fig. 4), spectre I.R. (fig. 5).

4) *La sérédine* $C_{23}H_{30}O_5N_2$, F. 308° , autre base nouvelle à spectre U.V. indolique (fig. 1), spectre I.R. (fig. 2). Pour ces deux alcaloïdes, voir : [100].

5) *L'isorésérpine* $C_{23}H_{28}O_5N_2$, F. 212° identique à l'alcaloïde indolique trouvé par STOLL et HOFMANN dans les feuilles de *R. canescens* L. [117].

6) *La sarpagine* $C_{19}H_{22}O_2N_2$, F. $> 340^\circ$ identique à une base phénolique à noyau indole extraite du *R. serpentina* par STOLL et HOFMANN [116] (spectre U.V., fig. 10), (spectre I.R., fig. 11). Voir, ainsi que pour l'isorésérpine : [102].

7) *La sérédamine*, base nouvelle dihydroindolique $C_{22}H_{26}O_2N_2$, F. $292-98^\circ$, spectre U.V. (fig. 16), spectre I.R. (fig. 17). Isolée à partir d'un lot d'écorces en très faible quantité.

8) *La mitoridine*, également nouvelle et dihydroindolique, trouvée à côté de la sérédamine. $C_{20}H_{22}O_2N_2$, F. 321° . Spectre U.V. (fig. 16), spectre I.R. (fig. 17).

Les taux sont bas, de l'ordre de 100 mg par kg de racines. On peut isoler toutefois de 200 à 500 mg de réserpine et autour de 200 mg de raumitorine.

(*) Les P.F. cités ici ont été mesurés en tube capillaire scellé sous vide.

C. — DANS LE LOT PROVENANT DU CONGO BELGE.

J'ai retrouvé une quantité considérable de *réserpine* (4,5 g/kg) et d'*ajmaline* (3,0 g/kg), mais sans pouvoir en séparer d'autres bases jusqu'à présent. Le taux de réserpine trouvé est le plus élevé qui ait été signalé dans les *Rauwolfia* où la teneur annoncée varie entre 0,5 et 1 g/kg sans dépasser 1,5 g.

Remarques :

Il ne m'a pas été possible d'extraire la rauvomitine des racines provenant de Sérédou. Toutefois, de ces dernières, j'ai isolé la *tétraphyllicine* — la base unie à l'acide triméthoxybenzoïque dans la rauvomitine — mais les faibles quantités obtenues ne permettent pas de trancher s'il s'agit de la base préexistante à l'état libre ou d'un artefact d'extraction.

Par contre, je n'ai pas retrouvé dans les autres lots la rauvomitorine, la sérédine, la sérédamine, la mitoridine, alcaloïdes des racines de Sérédou qui paraissent être spécifiques des *Rauwolfia vomitoria* de cette région.

A la suite de tous les travaux ci-dessus, personnels et autres, nous pouvons dresser un tableau des alcaloïdes du *R. vomitoria* actuellement isolés, qui seront classés en fonction de leur basicité (pKa) avec leurs principales constantes (tableau 2).

TABLEAU 2.

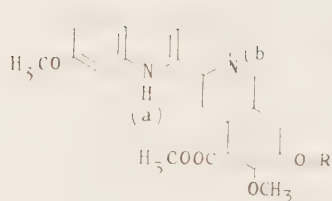
Alcaloïdes du *Rauwolfia vomitoria* Afz.

	Formule brute	P.F.	$[\alpha]_D^{20}$	Struct.	P _{Ka}	Réf.
I. — Bases très faibles :						
P _{Ka} < 7						
Alcaloïdes-esters						
Rauvomiline	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₂	110°	173° (CHCl ₃)	Vlb		44
Rescinnamine	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ N ₂	235-36°	99° (CHCl ₃)	Ib	6,4	43-64
Reserpine	C ₃₃ H ₄₄ O ₆ N ₂	265°	121° (CHCl ₃)	Ia	6,07	99
	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	212°	102° (CHCl ₃)	IIIc		102
Isoserpiline	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	315°	117° (Pyrid.)	VII	6,15	
Altoridine	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	138° (*)	+ 60° (Pyrid.)	IIIa	6,31	100
Rauvotrine	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	238-41°	100° (CHCl ₃)	(**)		120
Rénoxidine	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	238-39°	38° (C ₂ H ₅ OH)	IIIc		45
Reserpiline	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	291°	117° (CHCl ₃)	IIIb	6,7	100
Secedine	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	242-43°	1° (CHCl ₃)	IIa	6,5	50
Nomaldine	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	240°	+ 318° (CHCl ₃)	Vb	6,3	15
Valomiline	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂		15° (Pyrid.)	IIb		
II. — Bases faibles :						
7 < P _{Ka} < 9						
Aymline	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₂	200°	+ 141° (CHCl ₃)	Va	8,15	110
Serpagine	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ N ₂	310°	+ 55° (Pyrid.)	VIII	7,17	102
Syresamine	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	296-98°	+ 60° (CHCl ₃)		7,8	
Tetraphyllacine (?)	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	345° (*)	+ 20° (Pyrid.)	VIa	8,05	
Valomiline	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	234°	+ 76° (Pyrid.)	IIb	7,13	45
III. — Base forte :						
P _{Ka} > 9						
Alstonine	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ N ₂	232-33° (**)	+ 151° (acetone) (***)	IV		110

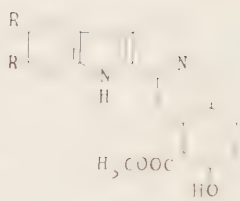
(*) P.F. tube capillaire scellé sous vide.

(**) La rénoxidine est le N-oxyde de la reserpine.

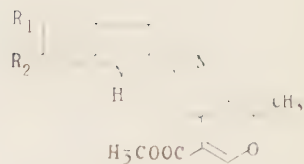
(***) Constantes du perchlorate C₂₈H₂₈O₈N₂ ClO₄H.



I



II



III

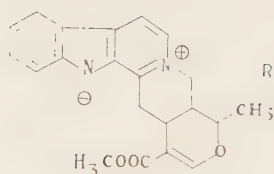
Ia : R : $-\text{OC}-(\text{C}_6\text{H}_5)-(\text{OCH}_3)_3$

Ib : R : $-\text{OC}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_5)-(\text{OCH}_3)_3$

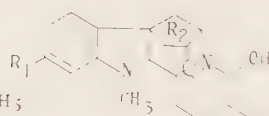
IIa : R : $-\text{OCH}_3$

IIb : R : $-\text{H}$

	R ₁	R ₂
IIIa	$-\text{OCH}_3$	$-\text{H}$
IIIb	$-\text{H}$	$-\text{OCH}_3$
IIIc	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$



IV



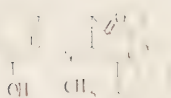
V



VI

	R ₁	R ₂
Va	$-\text{H}$	$-\text{OH}$
Vb	$-\text{OCH}_3$	$-\text{O}$

VIa : R : $-\text{OH}$
 VIb : R : $-\text{O}-\text{OC}-(\text{C}_6\text{H}_5)-(\text{OCH}_3)_3$



VII



VIII

PARTIE CHIMIQUE.

(ELABORATION DES STRUCTURES).

Parmi les alcaloïdes du *Rauwolfia vomitoria* que j'ai isolés,
— 3 ont une constitution déjà élucidée : réserpine, ajmaline,
isorésérpine.

— 5 sont nouveaux et se rattachent aux 4 groupes structu-
raux dans lesquels on peut ranger la majorité des alcaloïdes des *Rauwolfia* :

Groupe	du yohimbane.	formule X	Sérédine.
»	de l'hétéroyohimbane.	XVIIa	Raumitorine.
»	de la sarpagine.	VIII	Sarpagine.
»	de l'ajmaline (indolines).	Va	Rauvomitine, tétra- phyllicine.

— 2 autres, nouveaux également, sont à mettre à part car les
faibles quantités obtenues n'ont pas permis de leur attri-
buer une constitution certaine (sérédamine, mitoridine).

La détermination de la structure des 7 alcaloïdes nouveaux
va être abordée maintenant en suivant l'ordre ci-dessus.

Alcaloïdes du groupe yohimbane. Sérédine.

Nos connaissances actuelles sur les alcaloïdes du groupe yohimbane résultent de nombreuses recherches que l'on peut diviser en deux ensembles :

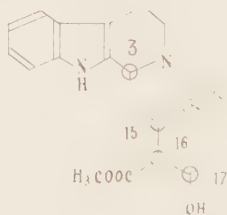
1) Recherches sur la constitution des yohimbines, en particulier les travaux de WITKOP à qui l'on doit la formule définitive de la yohimbine proprement dite [127]. Parmi les nombreux isomères décrits, quelques-uns seulement représentent des entités chimiques définies dont la structure a pu être établie. Une mise au point sur ce sujet figure dans la thèse de A. LE HIR [69].

2) Recherches sur la structure de la réserpine — ester triméthoxybenzoïque d'une base apparentée à la yohimbine et alcaloïde majeur du *Rauwolfia serpentina* — effectuées depuis 1952 et condensées dans plusieurs exposés [16, 108, 129].



Avant d'aborder mes travaux personnels sur la sérédine et montrer sa filiation avec les alcaloïdes du groupe yohimbane, il est nécessaire de rappeler brièvement quelques données concernant les isoméries dans la série de la yohimbine.

On connaît actuellement 7 isomères définis $C_{21}H_{26}O_3N_2$ dont la formule plane correspond à un squelette pentacyclique porteur d'un groupe ester méthylique $—COOCH_3$ et d'un hydroxyle en β l'un par rapport à l'autre (formule IX).



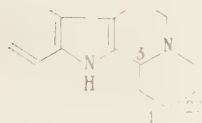
IX

Cette formule IX montre cinq centres d'asymétrie sur les atomes n° 3, 15, 16, 17, 20. Le problème de leur configuration a été abordé par WITKOP [127] et de nombreux travaux lui ont fait suite parmi lesquels : l'ensemble des recherches de M.-M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR [41, 55, 56, 57, 59, 60, 68, 70, 71, 72, 73], et toute la série d'études ayant abouti à la dé-

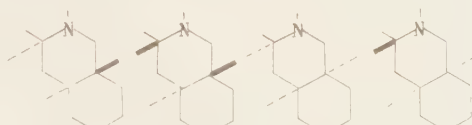
termination de la structure de la réserpine [27, 129] puis à sa synthèse totale par WOODWARD [131] avec des modifications dues à VELLUZ [123].

Aussi est-il possible maintenant de séparer les yohimbines en quatre groupes représentant les quatre configurations relatives possibles des atomes 3, 15 et 20 du yohimbane (X), composé ternaire correspondant à l'élimination des groupements fonctionnels en 16 et 17 dans la formule (IX).

Groupe	C ₃ - C ₁₅	C ₁₅ - C ₂₀	Formule
Yohimbane.....	syn	trans	XI a
ψ-yohimbane.....	anti	trans	b
Allo-yohimbane.....	syn	cis	c
Epi-3 allo-yohimbane.....	anti	cis	d



X



XIa

XIb

XIc

XId

La synthèse stéréospécifique du d-l yohimbane, entrevue par JOST [62] et réalisée par VAN TAMELEN, SHAMMA, ALDRICH [121], celle des allo-yohimbanes (racémique, lévogyre et dextrogyre) à partir de la sempervirine par A. LE HIR, R. GOUTAREL et M.-M. JANOT [68], et enfin celle du d-l alloyohimbane par STORK et HILL [118] sont venues confirmer ces structures.

Les configurations relatives des deux autres substituants en 16 et 17 sont également parfaitement établies grâce aux méthodes de l'analyse conformationnelle et notamment à la suite des travaux de M.-M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR dans la série du yohimbane [56, 57, 59, 60, 69, 70, 72], puis dans celle de l'alloyohimbane [68, 69, 71]. Elles se trouvent rappelées dans le Tableau 3.

La méthode des différences de rotation moléculaire a, d'autre part, permis d'assigner à tous les atomes de carbone asymétriques de ces molécules leur configuration absolue depuis les publications de COOKSON [20] et de KLYNE [66].

TABLEAU 3.
Isomères de la yohimbine.

Groupe	Nom	F.	[α] _D (Pyridine)	Stéréochimie			
				C ₃ (-H)	C ₁₂ -C ₂₀ (-H)	C ₁₆ (COOCH ₃)	C ₄₇ (OH)
Yohimbane	Yohimbine	235-36°	+ 106°	α (3)	trans	e (1)	a (2)
	Corynanthine = rauhimbine	231°	- 85°	α	trans	a	a
	β -yohimbine	235-36°	- 54°	α	trans	e	e
ψ -yohimbane	ψ -yohimbine	264-65°	+ 26°6	β	trans	e	a
Allo-yohimbane	Allo-yohimbine	135-40°	- 72°7	α	cis	a	e
	α -yohimbine = corynanthidine = rauwolfscine	243-44°	- 18°	α	cis	e	e
Epi-3 allo-yohimbane	Epi-3 α -yohimbine = isoraubimbine	125-28°	- 96°	β	cis	e (a)	e (a)

(1) e = position équatoriale. (2) a = position axiale. (3) notation de Fieser.

Remarques : 1°) La δ -yohimbine rattachée d'abord aux yohimbines a une structure différente.

2°) La rauwolfscine de Mme CHATTERJEE n'est en fait qu' α -yohimbine. De même, la corynanthidine du *Pseudocinchona africana* [55].

3°) L'isoraubimbine a été identifiée par M. M. JASOJ et coll. 41, 73 à l'épi-3 α -yohimbine. Elle constitue le noyau essentiel de la resérpine.

4°) La serpène de CHATTERJEE et ROSE [18] est un mélange de yohimbine et d' α -yohimbine comme vient de le prouver HOCHSTEIN [49].

TRAVAUX PERSONNELS SUR LA CONSTITUTION DE LA SÉRÉDINE.

La sérédine peut être isolée par chromatographie sur alumine des bases faibles extraites des racines ou des écorces de racines de *R. vomitoria* en provenance de SÉRÉDOU. Je n'ai pu, jusqu'à présent, la retrouver dans les lots d'autres origines.

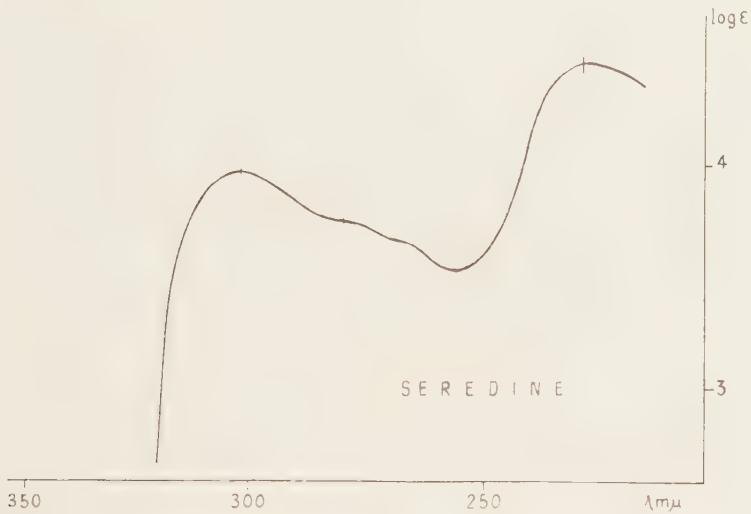


FIG. 1.

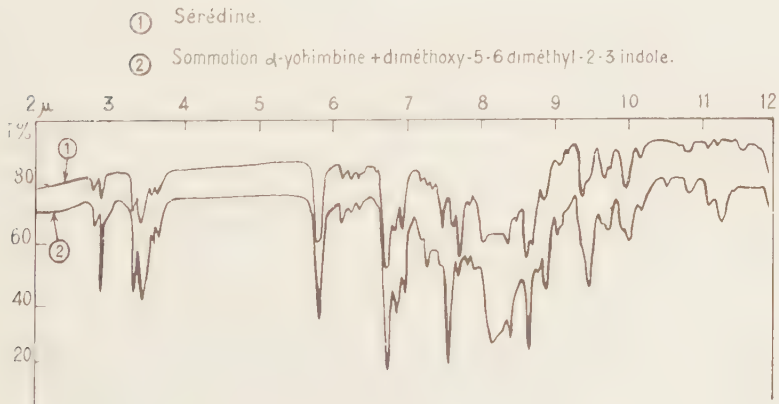


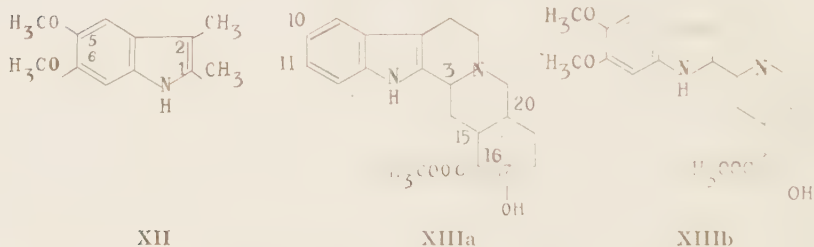
FIG. 2.

Elle se trouve éluee immédiatement après la réserpine, soit par l'acétone, soit de préférence par l'éther-méthanol 99/1. Les rendements sont faibles (0,100 g/kg de racines en moyenne).

Elle se présente sous l'aspect de petits cristaux prismatiques lourds, $F : 308^{\circ}$ (T.C.V.) (*), $[\alpha]_D^{20} - 1^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (CHCl_3) ; $- 9^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (pyridine), $p_{K1} 6,69$ (méthylcellosolve). L'analyse indique une formule $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_2$ avec 3— OCH_3 , 2 H^+ et absence de groupe C—CH_3 .

Le spectre U.V. (fig. 1) non déplacé en milieu alcalin montre deux maximums à 228 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon 4,44$) et à 302 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon 3,98$) avec un épaulement vers 275 $\text{m}\mu$. Il s'agit là d'un spectre indolique avec effet bathochrome et hyperchrome sur le maximum normalement situé vers 280 $\text{m}\mu$. L'importance de ce déplacement est en faveur d'une double substitution par des groupes — OCH_3 sur le noyau indole en 5 et en 6.

De fait, ce spectre est sensiblement identique à celui du diméthoxy-5,6 diméthyl-2,3 indole (XII) où l'on note deux maximums à 226 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon 4,40$) et à 302 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon 3,92$).



Dans l'infra-rouge apparaissent des bandes à 2,74 μ (bande OH éliminée après acétylation ou oxydation de la sérédine), à 2,93 μ (bande NH) 5,96 μ (ester) 6,11 et 6,32 μ (bandes aromatiques peu intenses retrouvées dans la plupart des alcaloïdes indoliques). Dans le chloroforme, on obtient un tracé voisin qui est pratiquement superposable à celui d'un mélange équimoléculaire d' α -yohimbine (XIIIa) et de diméthoxy-5,6 diméthyl-2,3 indole dans le même solvant (**) (fig. 2).

(*) T.C.V. = Température corrigée (capillaire scellé sous vide).

(**) Je remercie particulièrement M. NEUSS (Lilly Research Laboratories) qui a bien voulu nous communiquer ces spectres. La validité de sa méthode de comparaison est attestée par ses applications aux structures de la recanescine [87], de la réserpinine [86] et des bases type ajmalicine [89].

Il résulte donc des études spectrales que la sérédine contient le chromophore diméthoxy-5,6 indole et serait une diméthoxy-10,11 α -yohimbine, ce qui n'offre aucune contradiction avec les données analytiques (formule XIIIb).

J'ai tenté de prouver cette hypothèse par voie chimique malgré la faible quantité d'alcaloïde disponible dans les lots de racines venant de Sérédou mis à ma disposition.

Groupements fonctionnels. — En premier lieu, la sérédine, saponifiée par la potasse méthanolique, donne un produit acide que je n'ai pu faire cristalliser et que j'ai nommé « acide sérédique ». Le spectre U.V. ne montre pas de différences sensibles avec celui de la sérédine, mais on note dans le spectre I.R. l'apparition de bandes $[-\text{COO}]^{\ominus}$ vers $6,3 \mu$, bandes élargies indiquant sans doute une liaison interne. La vibration CO du groupe $-\text{COOH}$ se trouve vers $5,85 \mu$. Par traitement au diazomethane, on récupère la sérédine de départ. La présence d'une fonction ester méthylique est donc démontrée.

— En second lieu, par action de l'anhydride acétique, on obtient un dérivé monoacétylé cristallisé $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_2$, $F : 286^{\circ}$ (T.C.V.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 3^{\circ}$ (pyridine) dont le spectre U.V. est identique à celui de la sérédine, et le spectre I.R. possède des bandes $\text{CH}_3-\text{CO}-$ vers $5,8 \mu$ et $8,2 \mu$ avec disparition de la vibration $-\text{OH}$ à $2,74 \mu$ et absence de vibrations $\text{C} = \text{N}$ vers 6μ qui indiqueraient une acétylation à l'azote. Ces faits sont en relation avec la présence dans la sérédine d'une fonction alcool acétylable.

— Par oxydation d'après la méthode d'OPPENAUER, l'acide sérédique conduit à un produit cétonique cristallisé que j'ai nommé « sérédone » par analogie avec les yohimbones obtenues par la même méthode à partir des diverses yohimbines. La sérédone cristallise en petits prismes lourds $F : 307^{\circ}$ (T.C.V.), $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = 97^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (Pyrid.) donnant un spectre U.V. superposable à celui de la sérédine. Son spectre I.R. révèle la disparition de la bande OH vers $2,74 \mu$ et la présence d'une bande CO à $5,86 \mu$. Sa formule $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ avec $2-\text{OCH}_3$ correspond au départ de la sérédine d'un groupe ester $-\text{COOCH}_3$ conjointement avec l'apparition de la fonction cétone. Ces faits confirment l'existence d'une fonction alcool secondaire qui doit se trouver en β de la fonction ester. En effet, l'oxydation de l'acide sérédique conduirait à un acide β -cétonique aussitôt décarboxylé en donnant la sérédone :

En résumé, l'obtention de ces trois dérivés démontre que la sérédine possède une fonction alcool secondaire en β d'une fonction $-\text{COO}-\text{CH}_3$. Ces deux fonctions ne sont pas conjuguées au chromophore indolique, les spectres U.V. n'étant pas altérés au cours des transformations. Notons qu'on parvient à des conclusions identiques dans le cas des yohimbines.

Définition du squelette de la Sérédine.

Il ne m'a pas été possible, pour des raisons invoquées ci-dessus, d'envisager des réactions de dégradation telles qu'on les a pratiquées sur les yohimbines [68] et qui nécessitent des quantités importantes d'alcaloïde.

Les analyses et l'absence de doubles liaisons hydrogénables en présence de platine à pression et température ordinaires sont en faveur d'une structure pentacyclique comme dans la yohimbine. En considérant également la parenté de la sérédine et de l' α -yohimbine montrée par les spectres I-R, j'ai été amené à étudier les corrélations stéréochimiques entre ces deux alcaloïdes, en déterminant : d'une part, parallèlement, les différences de rotation moléculaire (D.R.M.) entre divers dérivés de la sérédine et entre les mêmes dérivés de l' α -yohimbine ; d'autre part, le spectre de dispersion rotatoire de la sérédone comparativement à celui de l'allo-yohimbone.

Etant donné l'indifférence des groupes méthoxy indoliques vis-à-vis de l'activité optique des centres asymétriques dans cette série de corps, il y a de fortes chances pour que l' α -yohimbine et la sérédine — considérée comme une *ind*-diméthoxy- α -yohimbine — possèdent le même squelette avec la même configuration s'ils se comportent de façon identique en leur appliquant la méthode des D.R.M. et celle des dispersions rotatoires.

I. — DIFFÉRENCES DE ROTATION MOLÉCULAIRE.

Le tableau ci-dessous rassemble les pouvoirs rotatoires moléculaires ($[\text{M}]_D$) de la sérédine, de l'acétylsérédine et de la sérédone, à côté de ceux des composés homologues α -yohimbine, monoacétyl- α -yohimbine, allo-yohimbone, ainsi que les différences de rotation moléculaire (DRM) à l'intérieur de chaque série.

Sérédine	$[M]_D$	$[M]_D (')$	α -yohimbine
Sérédine	— 37°	— 64°	α -yohimbine
Acétyl-sérédine	— 14°	— 40°	Acétyl- α -yohimbine
Sérédone	— 345°	— 303°	Allo-yohimbone
	D.R.M.	D.R.M.	
(Sérédine)—(acétyl-sérédine)	+ 23°	+ 24°	(α -yohimbine)—(acétyl- α -yohimbine)
(Sérédine)—(sérédone)	— 308°	— 239°	(α -yohimbine)—(allo-yohimbone)

L'examen de ce tableau montre :

1°) le parallélisme des résultats dans les deux séries.

2°) La configuration du carbone porteur de l'hydroxyle acétylable : celle-ci est la même dans les deux cas, puisque la D.R.M. entre le produit hydroxylé et le produit acétylé a même valeur et même sens (règle de FREUDENBERG). Chez l' α -yohimbine, l'hydroxyle en 17 est équatorial, comme l'ont montré A. LE HIR, M.-M. JANOT, R. GOUTAREL [71] et α d'après le sens de la D.R.M.

3°) La configuration du carbone porteur du groupe $-\text{COOCH}_3$ placé en β de l'hydroxyle : l'obtention des 2 cétones décarboxylées, l'alloyohimbone et la sérédone, dont les D.R.M. avec les alcaloïdes de départ sont les mêmes, prouve que l'orientation du groupe ester doit être la même dans les deux cas, puisque l'on sait déjà que celles de l'oxhydrile sont identiques. D'après les travaux de A. LE HIR, M.-M. JANOT, R. GOUTAREL (loc. cit.), elle est équatoriale dans l' α -yohimbine.

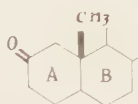
4°) La position relative des deux groupements intéressés par rapport aux trois autres centres d'asymétrie doit être identique, sinon les D.R.M. entre le produit cétonique et la base de départ seraient différentes.

2. — DISPERSION ROTATOIRE.

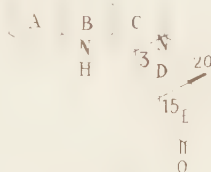
La configuration des carbones asymétriques proches du groupement cétonique dans la sérédone et dans l'alloyohimbone va nous être fournie par l'étude des spectres de dispersion rotatoire.

(*) Voir [69], et aussi [60] pour un travail analogue.

De récents travaux de DJERASSI (revue *in* : [25]) sur les corps optiquement actifs ont montré que les courbes de dispersion rotatoire dans le visible ou l'ultra-violet proche présentaient de notables différences d'une substance à l'autre et que pour les produits possédant un ou plusieurs centres d'asymétrie voisins d'un chromophore, on obtenait des courbes caractéristiques entre autres : de la position relative du chromophore et des centres, de la configuration de ceux-ci, de l'environnement polycyclique. La méthode, appliquée d'abord aux cétones stéroïdes et triterpéniques, a pu être étendue à d'autres systèmes polycycliques cétoniques dont la configuration relative est analogue à celles de composés déjà connus ; dans ce cas, les courbes de dispersion rotatoire sont de forme identique. Ainsi, la yohimbone (XVa) étudiée par DJERASSI et RINIKER [24], et dont les cycles D et E sont énantiomorphes des cycles A et B des céto-2 stéroïdes (XIV) possède une jonction D/E trans et aussi la même configuration absolue que celle définie par KLYNE [66] à l'aide de la méthode des différences de rotation moléculaire (D.R.M.).



XIV



XVa



XVb



XVc

Nous avons donc étudié le spectre de dispersion rotatoire (*) de la sérédone et celui de l'alloyohimbone (XVb) comparati-

(*) Je remercie vivement M. Carl DJERASSI qui a bien voulu se charger de déterminer et d'interpréter ces spectres.

vement à ceux de la yohimbone, de l'épi-3 allo-yohimbone (XVc).

Les tracés de la figure 3 montrent clairement que :

a) la sérédone a même configuration relative que l'allo-yohimbone à la jonction des cycles D et E, les courbes étant superposables. La dispersion rotatoire corrobore les données

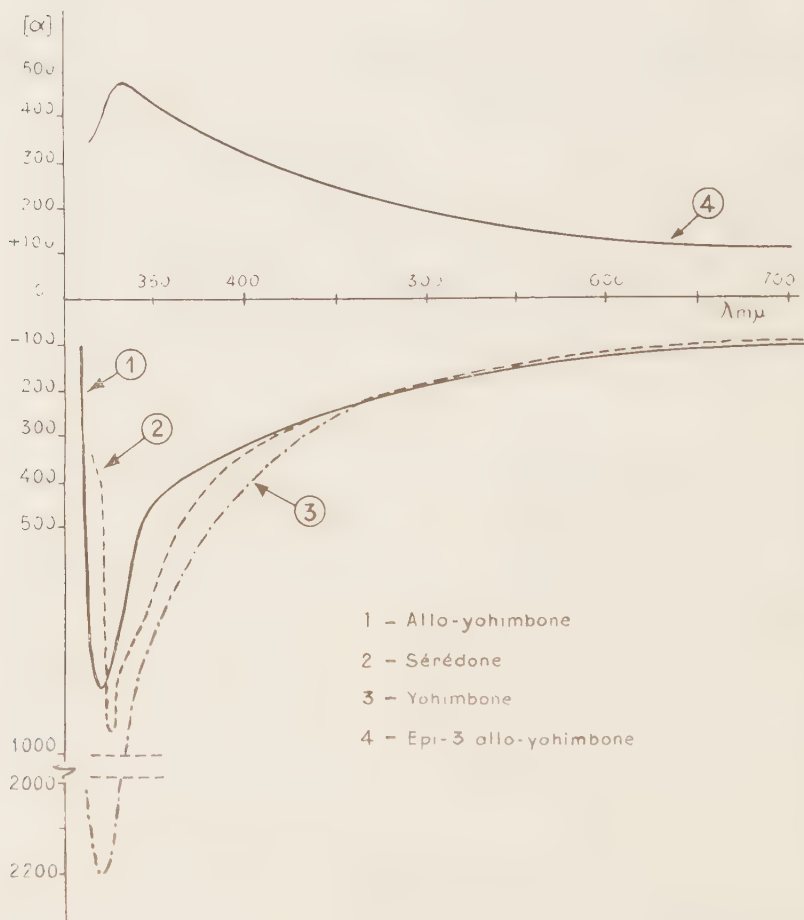


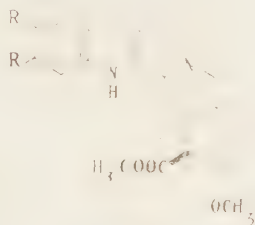
FIG. 3.

de l'étude des D.R.M. mesurées seulement à 589 $m\mu$, longueur d'onde à laquelle les modifications stéréochimiques éventuelles sont souvent imperceptibles.

b) Le groupe cétonique est au même endroit dans les deux cas, confirmation de l'emplacement de l'hydroxyle dans les alcaloïdes correspondants.

c) L'environnement polycyclique de la sérédine est identique à celui de l'alloyohimbane, et plus précisément, l'atome de carbone 3 doit posséder la même orientation, car dans le cas de l'épi-3 alloyohimbane la courbe est positive et sensiblement l'image spéculaire de celle de l'alloyohimbane.

Les analogies dans le comportement de la sérédine et de l' α -yohimbine, mises en évidence ci-dessus, permettent d'affirmer que la sérédine possède un enchainement bicyclique présentant la configuration des cycles D et E de l' α -yohimbine. Cette conclusion ainsi que les résultats exposés auparavant prouvent que la sérédine est une diméthoxy-10, 11 α -yohimbine. La configuration absolue de l' α -yohimbine (corynanthidine) étant maintenant parfaitement connue [71] (formule XVIa), la sérédine doit donc posséder la formule (XVIb).



XVI

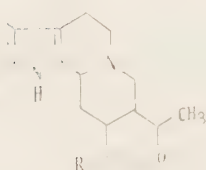
- a) R : —H.
b) R : —OCH₃.

Alcaloïdes du groupe de l' α malicine (hétéroyohimbane).

Raumitorine.

Il s'agit d'un groupe essentiellement caractérisé par un enchainement pentaicyclique incluant notamment un noyau indole et un hétérocycle méthyldihydropyrane (formule XVIIa). Cette structure proposée en premier lieu par M.-M. JANOT et R. GOUTAREL [58], puis par R. GOUTAREL et A. LE HIR [36] ainsi que les relations existant entre les bases qui s'y rattachent procèdent de recherches menées simultanément sur plusieurs fronts, 4 alcaloïdes ayant été particulièrement étudiés :

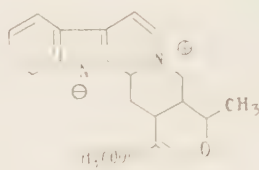
l'ajmalicine (δ-yohimbine)¹ (XVIIb), l'alstonine¹¹ (XVIII), la serpentine, isomère de l'alstonine¹¹¹, et l'aricine (XIX)¹¹¹¹.



XVII

a) R : H

b) R : COOCH₃



XVIII



XIX

TRAVAUX PERSONNELS SUR LA CONSTITUTION DE LA RAUMITORINE.

Par chromatographie sur alumine au sein du benzène des bases faibles extraites de divers lots de racines ou d'écorces de racines du *R. vomitoria* en provenance de Sérédou, on élue en tête une base cristallisable dans le méthanol, F : 138° (T.C.V.), $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ$ (CHCl₃); + 19° (Acétone), que nous avons appelée *raumitorine* et pour laquelle l'analyse donne la formule brute C₂₂H₂₆O₄N₂, avec 2—OCH₃, 1 C—CH₃, 1 H⁺.

Le spectre U.V. est du type indolique avec deux maximums vers 230 mμ (log ε 4,50) et 290 mμ (log ε 3,95) comme celui des yohimbines (fig. 4). Cependant, il convient de noter : d'une part la présence d'une absorption supplémentaire vers 250 mμ qui se retrouve dans le spectre d'alcaloïdes tels que la corynanthéine, l'aricine, la *py*-tétrahydroserpentine et que nous savons, à la suite des travaux de M.-M. JANOT et R. GOUTAREL [58] être liée à la présence du chromophore indépendant CH₃—O—OC—C=C—O—R correspondant à un éther d'énol conjugué à un groupe ester ; d'autre part, un effet bathochrome observé sur le 2° maximum indiquant une substitution alcoxy- en 5 sur le noyau indole, comme dans le cas de l'aricine, de l'ibogaïne ou de la sarpagine. La substitution en 6 est exclue, car elle entraîne un remaniement du spectre indole (cf. réserpine ou tabernanthine), de même que celles en 4 et

¹ Voir : [36, 47, 58, 65].

¹¹ Voir : [6, 30, 31, 58, 74].

¹¹¹ Voir : [5, 65, 109].

¹¹¹¹ Voir : [39, 40, 117]. Isolée du *Cinchona Pelletieriana* Wedd.

7 pour lesquelles le maximum se place à $270 \text{ m}\mu$ [15]. La raumitorine possède donc un chromophore (XX), indole-2, 3, 5 tri-substitué [38].

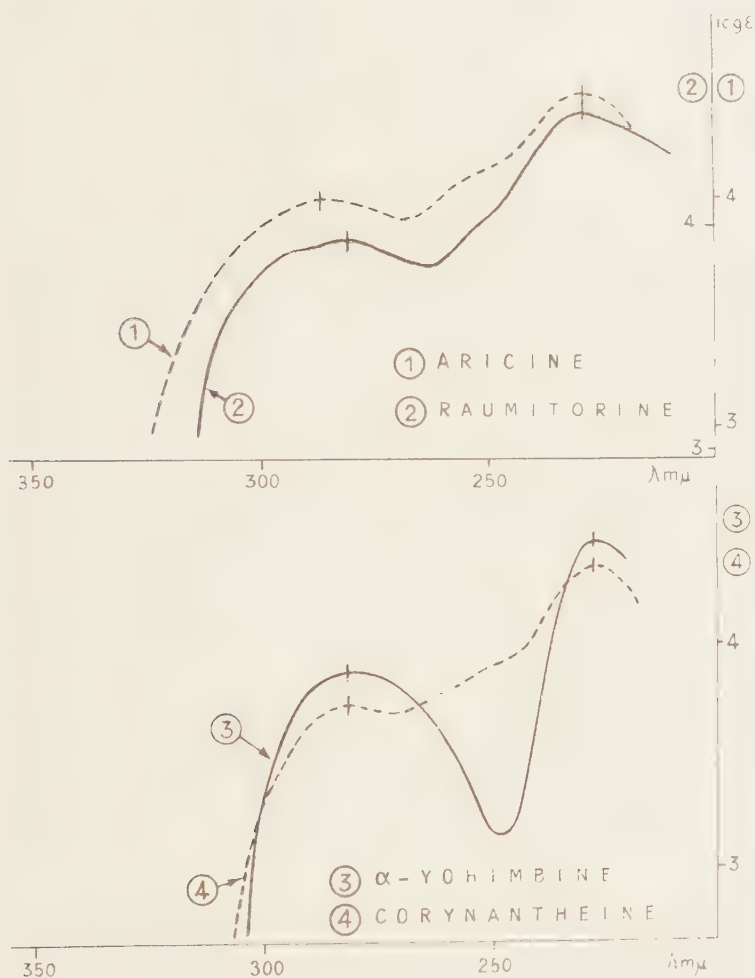


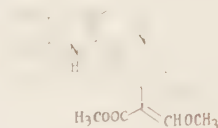
Fig. 4.

L'examen du *spectre I.R.* (fig. 5) révèle quelques vibrations significatives à : $2,87 \mu$ (NH car OH est exclu comme nous le verrons plus loin) ; $5,89 \mu$ (ester) ; $6,17 \mu$ (éther d'énol) ; $6,25 \mu$ (C_6H_3 ...) ; $12,6 \mu$ (benzène-1,2,4 trisubstitué). Les bandes

vers 5,9 et 6,2 μ sont conjuguées et confirment l'association d'un groupement ester avec un éther d'énol. La conjugaison entraîne le déplacement bathochrome des deux bandes généralement à 5,8 μ et 6,1 μ [106] et un très net effet hyperchrome sur la bande éther d'énol dont l'intensité atteint celle



XX

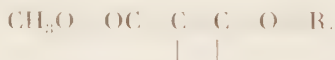


XXI

de la bande ester. Il se forme ainsi le doublet d'abord démontré dans la corynanthéine (XXI) par M.-M. JANOT et R. GOUTAREL [58] comme tout à fait caractéristique du chromophore $R-O-OC-C=C-O-R'$, pendant de l'absorption à 250 $m\mu$ et retrouvé dès lors dans toutes les bases du type ajmalicine, dans la corynoxine et la corynoxéine [90], la rynchophylline [77], la mitraphylline [88], etc...

La fonction ester méthylique prévue par les spectres se justifie par la *saponification* de la raumitorine. On obtient un « acide raumitorique » non cristallisable mais dont le spectre I.R. présente vers 6,3 μ les bandes carboxyliques $-[COO]^-$. L'estérification de l'« acide raumitorique » par le diazométhane fournit la raumitorine de départ.

Une seconde preuve en est apportée avec la *réduction de la raumitorine par l'hydrure d'aluminium-lithium* donnant un produit non cristallisable que je nomme « raumitorol », dont le spectre U.V. est typiquement indolique avec disparition vers 250 $m\mu$ de l'absorption du chromophore



Dans son spectre I.R. on note une nouvelle bande, intense vers 3 μ (OH), la disparition de la bande ester à 5,9 μ et le retour de la bande éther d'énol à 6,16 μ avec une faible intensité, par rupture de la conjugaison.

2 atomes d'azole sont révélés par l'analyse. L'un est secondaire non basique et engagé dans un cycle indolique comme le suggèrent le spectre U.V. et la présence de 1 H^+ qu'on ne peut attribuer à un hydroxyle, car la raumitorine n'est pas

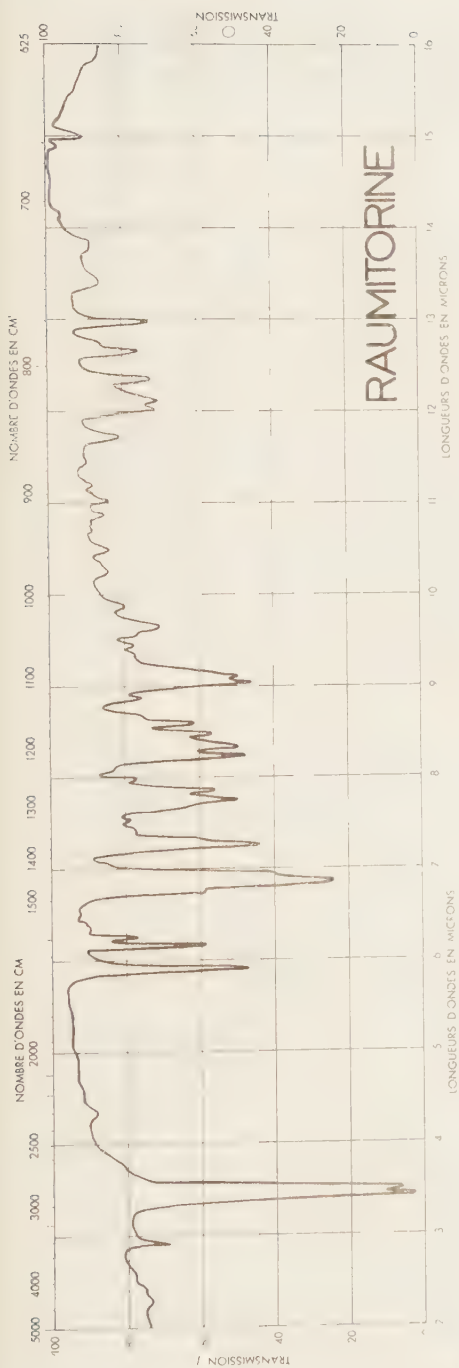
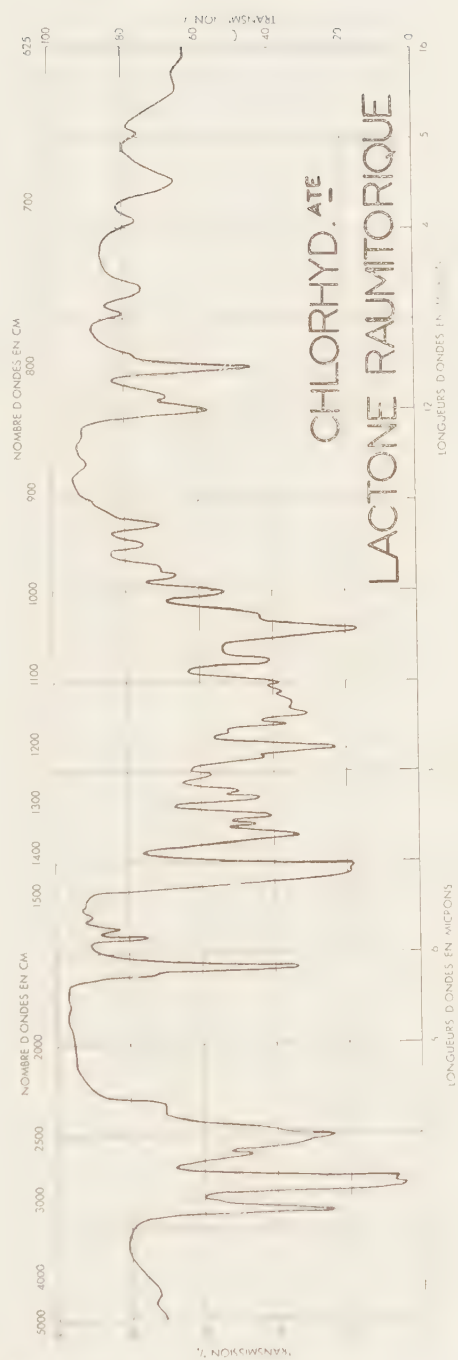


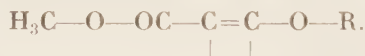
Fig. 5.



acétylable, même après contact prolongé avec l'anhydride acétique à chaud. Le second azote, tertiaire par conséquent, faiblement basique (p_{K_a} : 6,31), est responsable de la formation des sels monobasiques de la raumitorine, comme le chlorhydrate $C_{22}H_{26}O_4N_2$, ClH ; F : 269° (T.C.V.) ; $[\alpha]_D^{20} + 93^\circ$ (éthanol).

Des 4 atomes d'oxygène, 2 sont engagés dans le groupe carbométhoxy prouvé ci-dessus, un autre figure dans le second méthoxy et le 4°, non hydroxylé puisque la raumitorine ne s'acétyle pas, est très certainement bloqué et correspond au groupement éther d'énol prévu par les spectres. Cet enchaînement éther d'énol peut être rompu comme le montre la réaction suivante :

L'« acide raumitorique » additionné d'un léger excès d'acide chlorhydrique au sein du méthanol, ensuite chassé à chaud sous vide, donne un chlorhydrate cristallisé F : 299° (T.C.V.), $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ$ (méthanol) pour lequel l'analyse suggère une formule en $C_{23}H_{30}O_5N_2$, ClH, avec 3 $-OCH_3$. L'examen du spectre U.V. (fig. 6) dépourvu de l'absorption à 250 m μ et celui du spectre I.R. (fig. 5) possédant à 5,8 μ une bande C = O non conjuguée font conclure à la disparition du chromophore.



En plus, existe entre 8,6 et 9 μ une série de bandes attribuable à un enchaînement $-C-O-C-O-C-$. Dans ces conditions, le produit obtenu serait le chlorhydrate d'une δ -lactone (*) possédant un groupe acétal diméthylique, que je nommerai « lactone raumitorique » (formule XXV).

La genèse de cette lactone peut s'expliquer par une rupture de la fonction éther d'énol (XXII) en milieu acide, suivie de la rotation du carboxyle et de la fonction aldéhyde potentielle autour de 15-16 (XXIII). Cette dernière donne un acétal dans le méthanol chlorhydrique (XXIV) pendant que le carboxyle, amené au voisinage de l'hydroxyle en 19 referme l'anneau lactonique.

Cette réaction est à rapprocher de la formation de produits carbonylés réagissant avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine, observée par R. GOUTAREL [39] avec l'aricine et par ELDERFIELD [30] et BADER [6] avec l'alstonine. Dans le cas de l'ari-

(*) On sait que les δ -lactones non conjuguées absorbent vers 5,8 μ [42].

cine, isomère de la raumitorine, la saponification du groupe ester en 16 aboutit à un acide aricique (XXVI) transformé en décarboxyaricine (XXVII) par chauffage en solution aqueuse

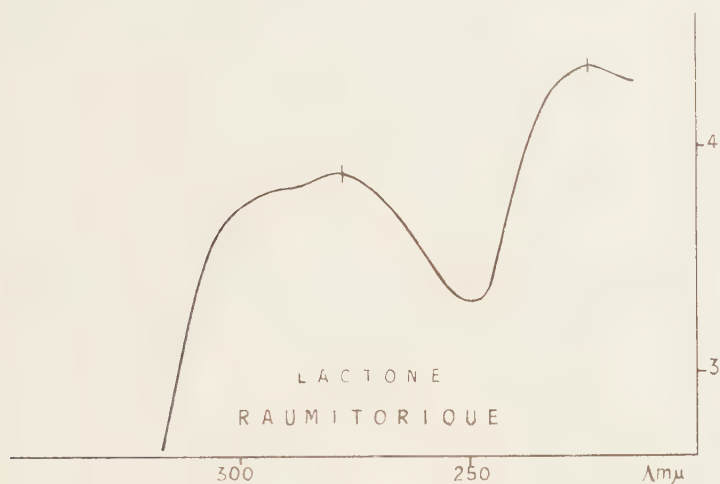


FIG. 6.

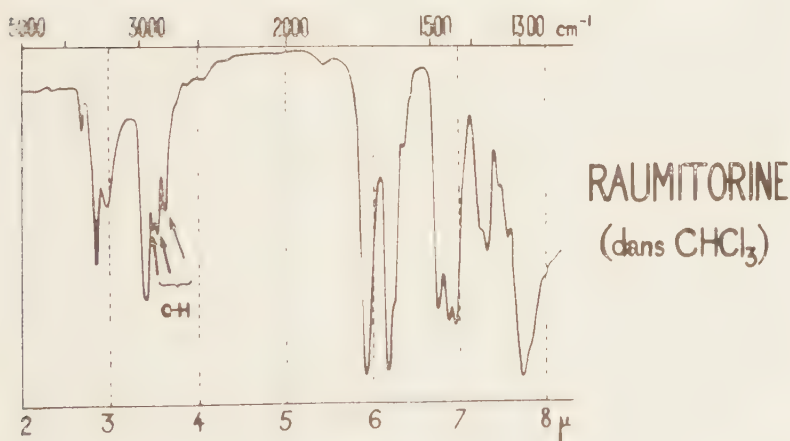
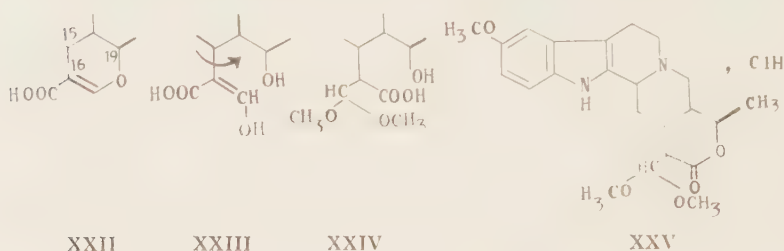


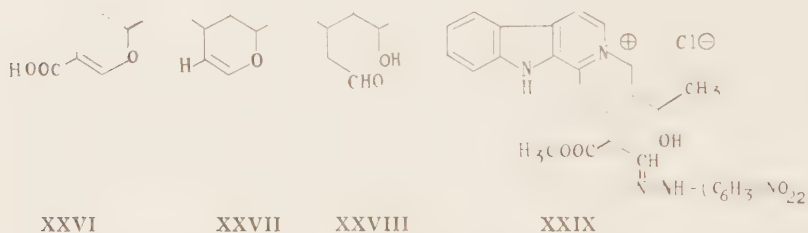
FIG. 7.

acide. Ce produit de décarboxylation doit exister aussi sous forme ouverte (XXVIII) avec un groupe aldéhyde potentiel.

L'alstonine (ou la tétrahydroalstonine) traitée directement par l'éthanol chlorhydrique à chaud en présence de dinitro-2,4



phénylhydrazine fournit un produit cristallisé $C_{27}H_{26}N_6O_7$, HCl résultant, lui aussi, de l'ouverture du cycle E (formule XXIX).



J'ai tenté, sans succès, cette réaction avec la raumitorine, de même qu'a échoué un essai de décarboxylation suivant le protocole suivi pour l'aricine. Il semble donc que la configuration du cycle E dans le groupe alstonine-aricine et dans la raumitorine soit différente. Nous en verrons plus loin une explication possible.

La déshydrogénation sélénique rapide de la raumitorine permet de dégager le squelette de cet alcaloïde. On obtient après plusieurs purifications quelques mg d'une base F : 125-30° dont le spectre U.V. (fig. 8) est exactement superposable à celui de l'« ariline » obtenue par R. GOUTAREL à partir de l'aricine [39]. J'ai pu préparer son pierate F : 235-40°, voisin, sinon identique à celui de l'ariline, F : 128°, pierate F : 233°. Etant donné ce que l'on sait de l'ariline, mélange de méthoxyalstyrine (XXXa) et de méthoxydéséthylalstyrine [40], nous pouvons postuler l'enchaînement partiel (XXXb) où se trouvent placés 16 atomes de carbone, 2 atomes d'azote et un grou-

pement méthoxy occupant la substitution en 5 sur le cycle indole.

Tous les résultats exposés ci-dessus permettent d'envisager pour la raumitorine la formule plane (XXXI), qui en fait un stéréoisomère de l'aricine (XIX).

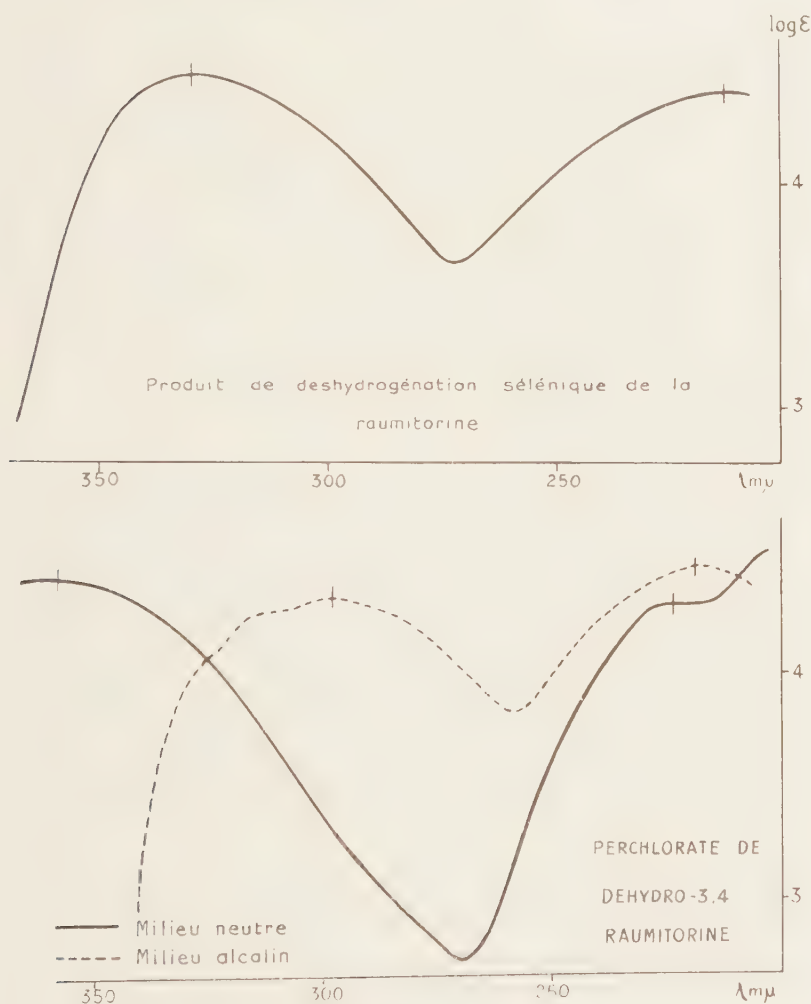
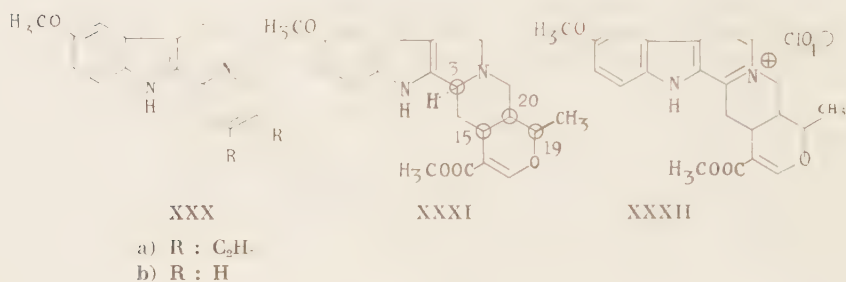


FIG. 8.

J'ai entrepris également l'étude stéréochimique de la raumitorine afin de discerner les différences qu'elle présente avec

l'aricine, et de la rattacher aux configurations actuellement connues des alcaloïdes de la série yohimbine.

L'examen de la formule (XXXI) révèle quatre centres d'asymétrie au niveau des atomes de carbone 3, 15, 19, 20 (numérotation inspirée de celle de la yohimbine).



a) La configuration du carbone 3 peut être démontrée par plusieurs méthodes concordantes :

1. — Si l'on traite la raumitorine par le tétraacétate de plomb acétique à 60° selon BADER [7], on obtient un dérivé tétradéshydrogéné instable que l'on peut isoler à l'état de perchlorate. Le spectre U.V. de celui-ci (fig. 9) est voisin de celui du perchlorate de serpentine, avec un léger décalage imputable à l'effet bathochrome des méthoxy indoliques, et indique une aromatisation du cycle C (formule XXXII). L'hydrogénation de ce perchlorate par le borohydrure de potassium au sein du méthanol donne la raumitorine de départ. L'atome de carbone asymétrique du cycle C (en l'occurrence en 3) doit donc posséder la configuration la plus stable (liaison CH axiale).

2. — La déshydrogénation par l'acétate mercurique à l'aide de la méthode indiquée par WENKERT et ROYCHAUDHURI [124] m'a donné une base quaternaire isolée à l'état de perchlorate C₂₂H₂₄O₄N₂, ClO₄H, F : 294° (T.C.), [α]_D²⁰ + 282° (acétone), qui doit être une Δ (3-4) raumitorine par analogie avec ce que l'on sait de l'alloyohimbane, ou de l'ajmalicine. Le spectre U.V. du perchlorate (fig. 8) montre, en effet, une double liaison conjuguée à l'indole (max. à 370 mμ, log ε 4,41) et le spectre I.R. une bande >C = N vers 6 μ. La double liaison, primitivement

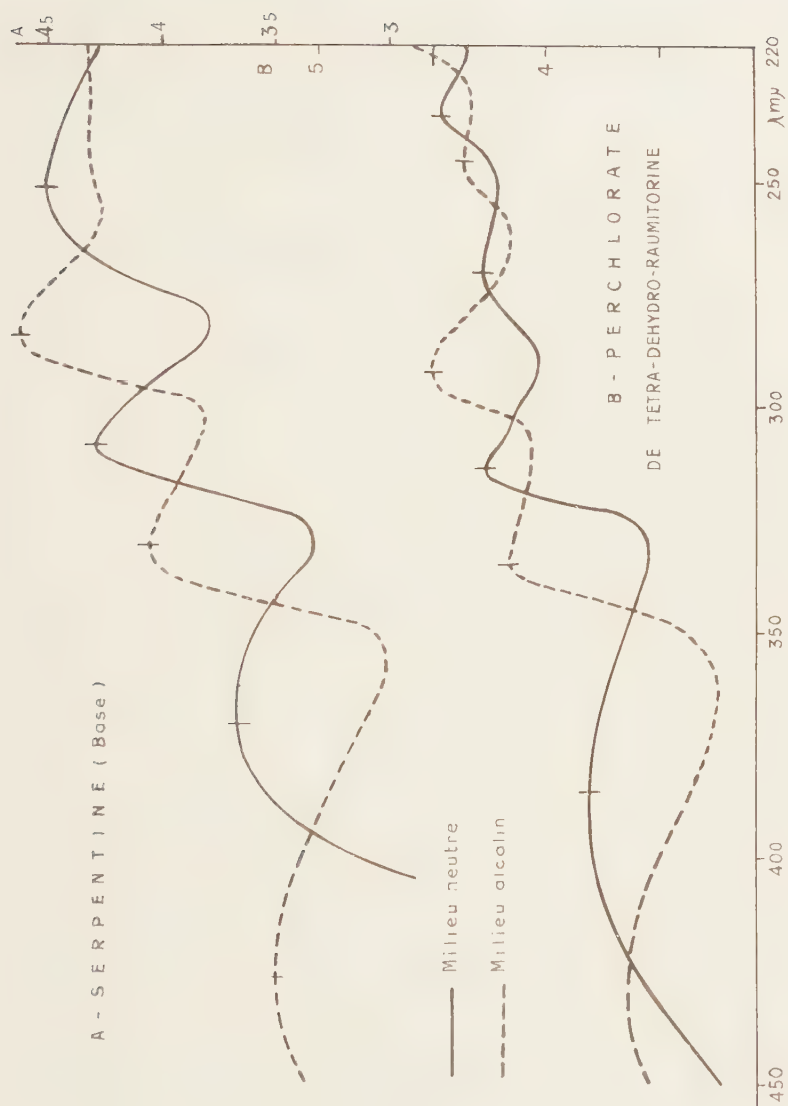
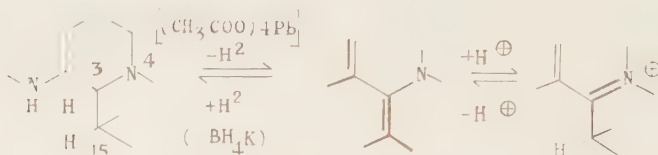


FIG. 9

en 3-15, se déplacerait en 3-4 lorsque l'azote 4 fixe un proton [75] :



L'hydrogénation par le borohydrure de potassium au sein du méthanol donne aussi la raumitorine. D'après WENKERT, la réaction de déshydrogénation ne se produit qu'avec des alcaloïdes possédant une liaison $(3)C-H$ axiale et l'hydrogénation par le borohydrure du dérivé déshydrogéné redonne le produit le plus stable, en accord avec ce que l'on observe pour les dérivés tétradéshydrogénés.

3. — Le calcul de la différence de rotation moléculaire (D.R.M., méthode de KLYNE) entre la raumitorine et le perchlorate de deshydro-3,4 raumitorine fournit une valeur négative, pratiquement identique à celles calculées pour l'aricine et la tétraphylline et comparable avec celle obtenue pour l'ajmalicine. Ce fait est en faveur d'une orientation α au niveau de $C_{(3)}$. (Voir tableau 4).

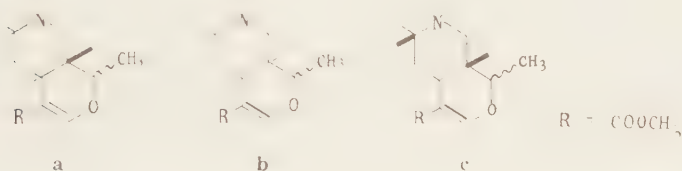
TABLEAU 4.
Différences de rotation moléculaire.

Alcaloïde	$[M]_D$ du deshydro-3,4 dérivé	$[M]_D$ de l'alcaloïde	D.R.M.	Références
Raumitorine	+ 1356°	+ 77°	— 1279°	
Aricine	+ 648°	— 340°	— 988°	26
Tétraphylline	+ 828°	— 279°	— 1107°	26
Ajmalicine	+ 364°	— 215°	— 579°	124
Isorésérpinine	+ 624°	— 191°	— 815°	26

4. — L'étude du spectre I.R. de la raumitorine en solution chloroformique (fig. 7) montre entre 3,4 et 3,6 μ un groupe de bandes attribuées par WENKERT et ROYCHAUDHURI [125] à la présence en 3 d'une liaison $C-H$ à orientation axiale.

En conclusion, la raumitorine doit posséder en position 3 un carbone asymétrique avec une liaison CH axiale du type α (formule XXXI).

b) La configuration des trois autres atomes de carbone asymétriques ne peut être déterminée avec certitude, bien que deux mémoires récents aient abordé ce problème pour les alcaloïdes du groupe de l'hétéroyohimbane. WENKERT et ROYCHAUDHURI [126] en se basant sur les rendements de déshydrogénation par le palladium en présence d'acide maléique, assignent à la serpentine une configuration *cis* pour la jonction des cycles D et E, l'alstonine étant *trans*. NEUSS et BOAZ [89] font appel aux spectres I.R. en solution et ramènent les bases actuellement connues à trois types, avec les orientations relatives ci-dessous qui recourent celles adoptées par WENKERT.



	C ₃	C15/C20	Série yohimbane correspondante	Formule
Tétrahydroalstonine	α	trans	yohimbane	XXXIII a
Tétrahydroserpentine.....	α	cis	allo-yohimbane	b
Épi-3 tétrahydro-alstonine.	β	trans	ψ-yohimbane	c

NEUSS et BOAZ (loc. cit.) ont aussi montré que le spectre I.R. dans le chloroforme d'un échantillon de raumitorine que nous lui avons fourni était superposable à la sommation des spectres de la tétrahydroserpentine et du méthoxy-5 diméthyl-2,3 indole. La raumitorine serait donc *cis* en 15/20, configuration liée à une libre rotation du groupe —COOCH₃ et une stabilité relative du cycle E en milieu acide, par opposition à l'aricine et à l'alstonine qui seraient *trans*.

Les conclusions de NEUSS et BOAZ ne peuvent être acceptées sans réserves dans le cas de la raumitorine : si la structure méthoxy-5 indole est bien conforme avec ce qui vient d'être montré plus haut, par contre la stabilité du pont interne éther d'énol dans une base supposée posséder une configuration *cis* en 15/20 est en contradiction avec la formation de la lactone raumitorique qui postule une ouverture préalable du cycle pyranique, d'ailleurs très aisée. En second lieu, la distinction

entre *cis* et *trans* dans le groupe de l'hétéroyohimbane repose seulement sur l'observation des bandes I.R. de la fonction ester entre 8 et 9 μ (une bande en série *cis*, trois bandes en série *trans* ; mesure dans CS_2), les différences étant attribuées au degré de liberté de rotation du groupe ester d'après l'examen des modèles moléculaires.

L'ouverture du cycle E est en fait possible dans tous les cas, de même que la cyclisation de l'anneau δ -lactonique. L'étude des modèles moléculaires le confirme. La scission du pont éther-oxyde et la formation de la lactone ne peuvent donc pas être invoqués comme des critères valables pour assigner à une base du groupe de l'hétéroyohimbane telle configuration au niveau de la jonction des cycles D et E.

Il en découle que la configuration *cis* en 15/20 attribuée à la raumitorine n'est encore qu'hypothétique. Quant au groupe méthyle placé en 19, nous n'avons actuellement aucun argument permettant de choisir entre une orientation axiale ou équatoriale.

Sarpagine.

En 1953, STOLL et HOFMANN [116] isolaient des racines du *Rauwolfia serpentina* Benth., un nouvel alcaloïde : la sarpagine $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$, $F : > 320^\circ$; $[\alpha]_D + 54^\circ$ (pyridine). Presque simultanément, BODENDORF et EDER [11] obtenaient à partir des mêmes racines une base phénolique : la raupine, $F : 325^\circ$, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$, formule corrigée l'année suivante [12] avec identification à la sarpagine. Depuis, la sarpagine a été retrouvée dans d'autres espèces de *Rauwolfia*, ainsi que dans une apocynacée voisine *Vinca difformis*, Pourr. (*).

Des travaux de STOLL, HOFMANN, BODENDORF et EDER, antérieurs à 1957, on peut retirer seulement quelques indications concernant la constitution de la sarpagine :

— Formule brute en $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ (la 1^{re} formule de BODENDORF correspondait en fait à un produit contenant une molécule de méthanol de cristallisation $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$) ;

— monobasique, elle donne un chlorhydrate [11] et un bromhydrate [116] cristallisés ;

— la présence d'un oxhydrile de nature phénolique confère à la sarpagine la solubilité dans les alcalis forts et s'accom-

(*) M.-M. JANOT, J. LE MEN, C. FAN. — *Ann. Pharm. Fr.*, 1957, 15, 109.

pagne de propriétés réductrices vis-à-vis de la liqueur de Fehling et du nitrate d'argent ammoniacal ;

— le spectre U.V., voisin de celui de la méthyl-6 oxy-8 isoergoline, révèle un chromophore indolique [116] ;

— BODENDORF signale un dérivé acétylé $C_{23}H_{28}O_4N_2$, F : 228-9°, sans autres détails [12].

TRAVAUX PERSONNELS.

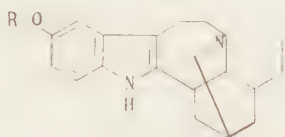
Ayant isolé la sarpagine à partir des bases faibles des racines d'un *R. vomitoria* provenant de Sérédou, j'ai pu entreprendre quelques réactions pour préciser la constitution de cet alcaloïde.

Le produit obtenu par cristallisation directe dans le méthanol des bases faibles purifiées, puis sublimé sous vide poussé fond au-delà de 360°. Sa formule est $C_{19}H_{22}O_2N_2$, sans OCH_3 ni NCH_3 , mais avec 1 C—CH₃ dosable selon KUHN-ROTH $[\alpha]_D + 55^\circ$ (pyridine). Son spectre I.R. est exactement superposable à celui de la sarpagine isolée par HOFMANN du *R. serpentina*.

L'étude du spectre U.V. met en évidence un chromophore hydroxy-5 indole-2,3 disubstitué (XXXIV) : il présente vers 230 et 280 m μ les deux maximums du dialkyl-2,3 indole avec un décalage au delà de 300 m μ indiquant une substitution en 5 : il est pratiquement identique à celui de l'ibogaïne [37], alcaloïde indolique tertiaire 5-méthoxylé du *Tabernanthe*



XXXIV



XXXV

- a) R : —H
b) R : —CH₃

Iboga H. Bn. (formule XXXVb). Cette substitution est très certainement un oxhydrile, car le spectre U.V. de la sarpagine subit un profond remaniement en milieu alcalin (Fig. 10) comme l'allo-ibogaïne et la desméthyl-ibogaïne (XXXVa).

L'existence du noyau (XXXIV) permet de placer un des deux oxygènes prévus par la formule et se trouve confirmée par le spectre I.R. (fig. 11) où l'on distingue des bandes OH vers 2,9 μ et benzène trisubstitué vers 6,2 μ et 12,5 μ . L'emplace-

ment de l'oxhydrile explique le caractère phénolique ainsi que l'oxydabilité en milieu alcalin de la sarpagine qui peut être considérée en fait comme un p-aminophénol substitué.

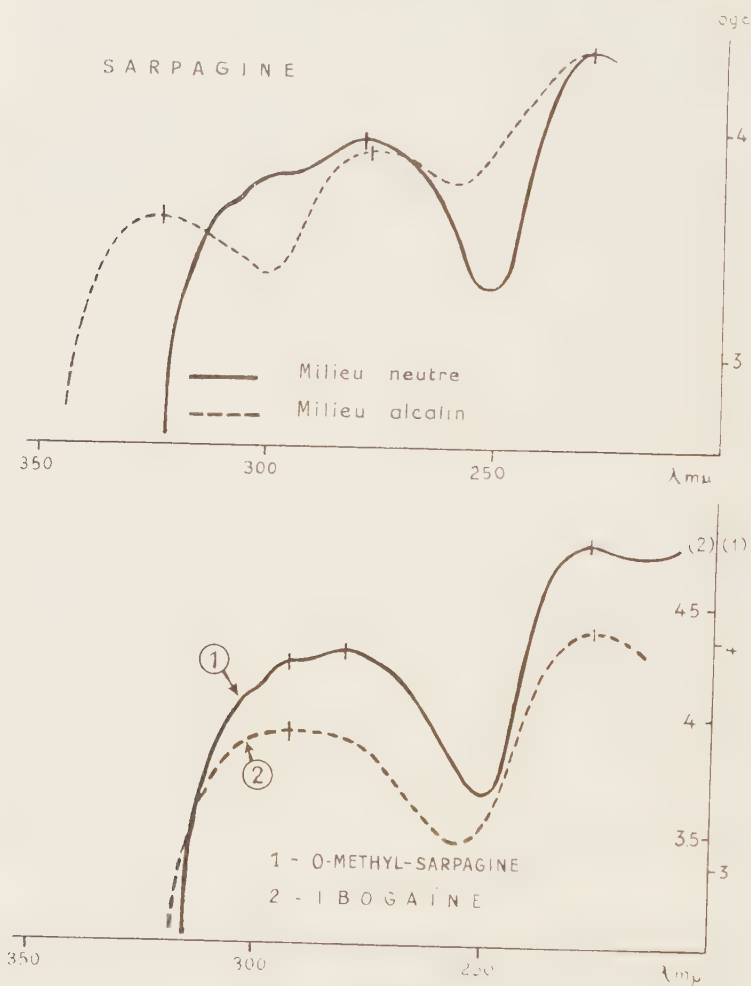


FIG. 10.

L'oxhydrile phénolique ainsi mis en évidence est méthylable de plusieurs façons (diazométhane, chlorure de triméthylanilinium, sulfate de méthyle), mais seul le diazométhane m'a donné un rendement acceptable (20 %). On obtient une O-

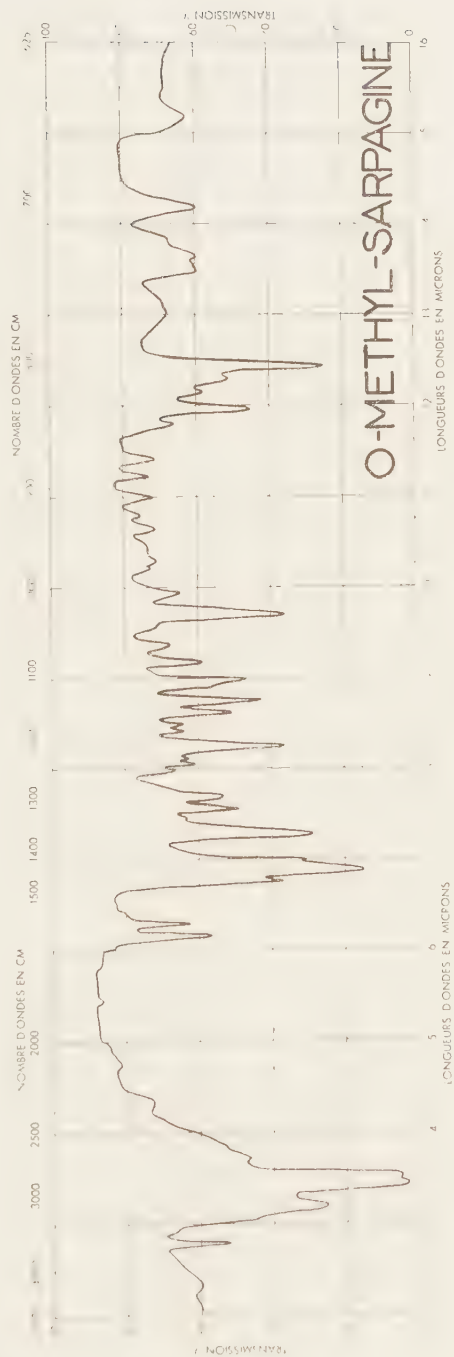
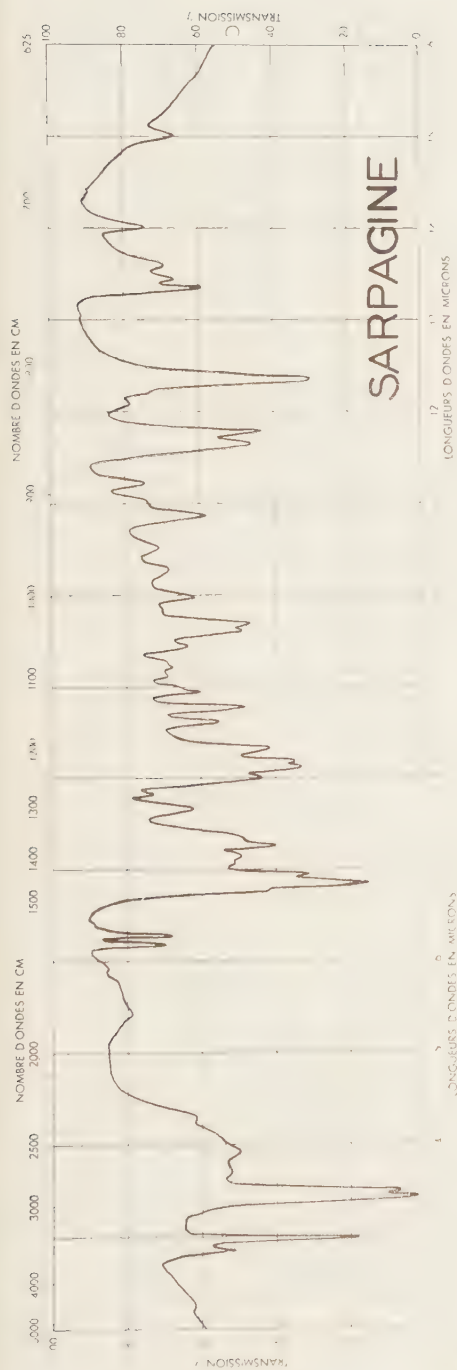


FIG. 11.

monométhyl-sarpagine, F : 208°, $C_{20}H_{24}O_2N_2$, avec 1-OCH₃ et 2 H⁺, dont le spectre U.V. (Fig. 10) est presque superposable à celui de la sarpagine en milieu neutre, mais inchangé en milieu alcalin, preuve du blocage de la fonction phénol. Le spectre I.R. (fig. 11) montre également la disparition d'une bande OH dans la région de 2,9 μ. Ce dérivé O-méthylé se révèle strictement identique à une base isolée indépendamment par DJERASSI et coll. d'une pervenche d'Amérique du Sud : *Lochnera rosea*, var. *alba* L. : la lochnérine [82], et par M.-M. JANOT et LE MEN [61] d'un *Lochnera rosea* de Madagascar (alcaloïde C), bien que la formule indiquée par DJERASSI ($C_{20}-_{21}H_{26}-_{28}O_2N_2$ avec N—CH₃ et O—CH₃) ne soit pas concordante. Tout récemment, ARNOLD, VON PHILIPSBORN, SCHMID et KARRER [3] ont identifié à l'O-méthylsarpagine un alcaloïde indolique non quaternaire d'un curare en calebasse du Rio Negro : le C-alcaloïde T et confirmé la formule en $C_{20}H_{24}O_2N_2$ sans N—CH₃.

La sarpagine donne aisément un dérivé diacétylé $C_{23}H_{26}O_4N_2$, F : 238°. L'acétylation n'intéresse pas l'azote indolique, comme le montrent le spectre U.V., pratiquement inchangé, et le spectre I.R. (plus de bandes OH, présence de deux couples de fortes bandes O-acétyl- à 5,6 et 5,8 μ d'une part, et 8,18-8,22 μ d'autre part, pas de bande amide vers 6 μ). Ce dérivé acétylé est certainement identique à celui de BODENDORF et EDER [12], quoique la formule brute et le P.F. présentent de légères différences. On démontre ainsi l'existence de 2 hydroxyles acétylables qui correspondent aux 2 atomes d'oxygène de la molécule, le premier étant l'oxhydrile phénolique étudié plus haut, le second devant être alcoolique primaire ou secondaire, la position tertiaire étant peu vraisemblable pour des raisons de stabilité.

Des deux azotes indiqués par l'analyse, l'un est secondaire et engagé dans l'hétérocycle indolique, ce que prouvent le spectre U.V., l'absence de N—CH₃ et les dosages de « H » mobiles [2 dans la méthylsarpagine — 1 dans la diacétyl sarpagine (*)]. Le second atome est tertiaire et basique (formation de sels ; pas de « H » mobile lui correspondant ; p_{Ka} 7,17).

L'étude de l'enchaînement carboné dans la sarpagine a pu être abordée en collaboration avec J. LE MEN et M.-M. JANOT [103]. Par déshydrogénation sélénique rapide de la lochnérine

(*) Le dosage est impossible dans le cas de la sarpagine (qui doit en contenir 3) pour des raisons de solubilité.

(O-méthylsarpagine), nous avons obtenu quelques mg d'un produit cristallisé jaunâtre, F : 109° donnant un picrate F : 207-209°. Le spectre U.V. de la base, du type indole conjugué

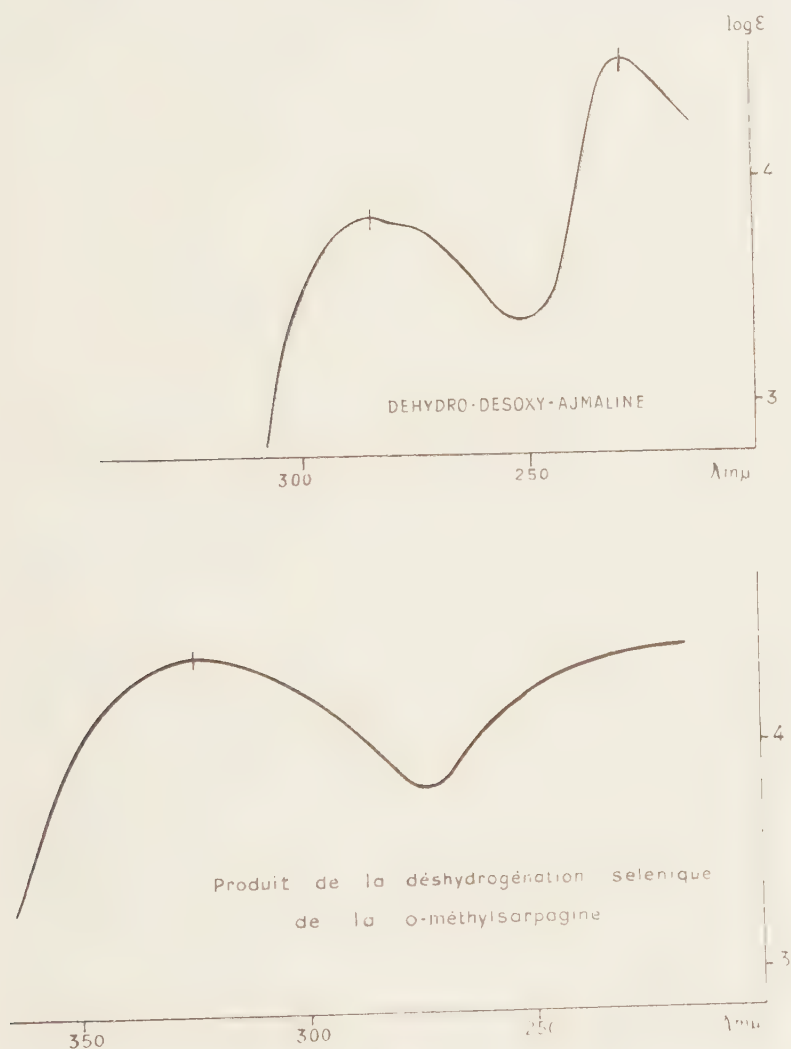
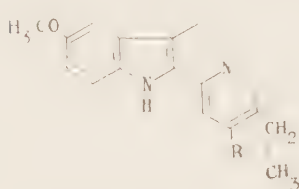


FIG. 12.

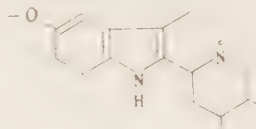
à un noyau pyridinique (Fig. 12), est exactement superposable à celui de l'ariline, F : 123° — Picrate, F : 233°, produit de déshydrogénation sélénique de l'aricine et de la raumitorine

reconnu comme un mélange de méthoxyalstyrine (XXXVIa) et de méthoxydéséthylalstyrine (XXXVIb) [40]. Le peu de produit obtenu n'a pas rendu possible une purification plus poussée ni une meilleure identification. La même opération conduite sur la sarpagine elle-même a échoué.



XXXVI

- a) R : $-\text{C}_2\text{H}_5$
b) R : $-\text{H}$



XXXVII

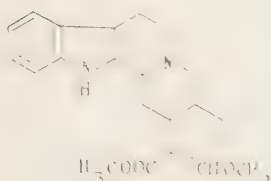
L'obtention d'un produit du type méthoxyalstyrine à partir de la lochnérine indique la présence dans la sarpagine de l'enchaînement (XXXVII) qui permet de fixer la position d'au moins 14 atomes de carbone et des deux atomes d'azote. Parmi les divers groupes d'alcaloïdes indoliques ou indoliniques actuellement connus, trois donnent des produits de déshydrogénation possédant cet enchaînement.

1°) *Le groupe de la corynanthéine* : tétracyclique indolique (XXXVIII). L'existence des quatre cycles est difficilement compatible avec la formule de la sarpagine en $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$, car on est amené à envisager en sus des cycles des doubles liaisons qui seraient conjuguées et révélables par les spectres U.V. et I.R.

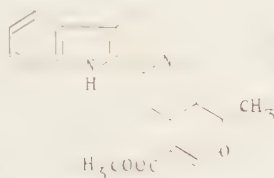
2°) *Le groupe de l'ajmalicine* : pentacyclique indolique (XXXIX) et caractérisé par un 5^e cycle méthyldihydropyrannique dans lequel l'oxygène est bloqué et ne réagit pas à l'acétylation (voir la raumitorine, par ex.). Les deux oxygènes de la sarpagine formant des oxhydriles acétylables, cette structure est à rejeter.

3°) *Le groupe de l'ajmaline* : pentacyclique indolinique (XLa). Sa nature dihydroindolique pourrait le faire rejeter *a priori*. Cependant, deux dérivés de l'ajmaline (la désoxyajmaline et la désoxydihydroajmaline) donnent de l'alstyrine ou des bases voisines par chauffage en présence de charbon palladié. D'autre part, la désoxyajmaline (formule XLb) oxy-

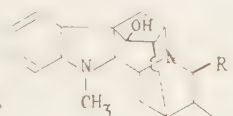
dée par le tétraacétate de plomb (*) se transforme en une base indolique carbonylée pentacyclique $C_{20}H_{24}ON_2$ (formule XLIIa), la deshydrodésoxyajmaline qui, réduite par la méthode de WOLFF-KISHNER, donne le composé ternaire $C_{20}H_{26}N_2$ (formule XLIIb), et traitée par l'hydruure de lithium-aluminium un alcool $C_{20}H_{26}ON_2$ (formule XLIIc).



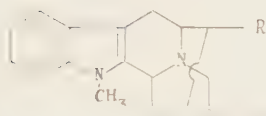
XXXVIII



XXXIX

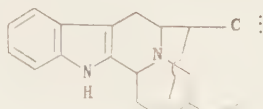


XL
a) R : OH
b) R : H.



XLI

- a) R : —CHO
b) R : —CH₃
c) R : —CH₂OH



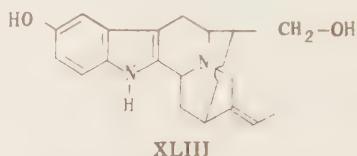
XLII

Si l'on admet que l'« ariline » provenant de la O-méthylsarpagine est une méthoxyalstyrine, que le composé ternaire obtenu à partir de la désoxyajmaline a pour formule $C_{20}H_{26}N_2$, soit $C_{19}H_{24}N_2$ pour son dérivé des —N—méthyl, il est plausible d'envisager pour la sarpagine $C_{19}H_{22}O_2N_2$ l'enchainement pentacyclique (XLII).

Pour satisfaire la formule donnée par l'analyse, il suffit d'introduire dans la structure (XLII) une double liaison ainsi que les deux oxhydriles acétylables dont l'un, phénolique, est fixé sur le noyau indol. Bien que je n'aie pu, faute de matière première, prouver la position de la double liaison, qui est difficilement hydrogénable, et de la fonction alcool, il semble que les emplacements les plus probables soient respectivement : la chaîne latérale dicarbonée qui serait sous forme éthyldène pour respecter la présence analytique d'un C—CH₃ et en analogie avec d'autres bases indoliques (mavacurine, tétraphylli-

(*) Cette réaction a été récemment signalée par WOODWARD [130] sans détails expérimentaux.

cine, échitamine), et le carbone fixé sur le 5° cycle, en donnant une fonction primaire correspondant à celle de l'alcool de la déshydrodésoxyajmaline (XLIIc). La structure de la sarpagine peut, dans ces conditions, être formulée comme suit :



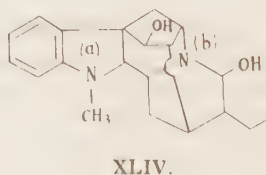
Ces hypothèses et les résultats ci-dessus que nous avons publiés en février 1957 se sont trouvés confirmés et complétés très peu de temps après, par des voies différentes, avec les travaux de trois équipes indépendantes :

- STAUFFACHER et HOFMANN [114].
- ARNOLD, VON PHILIPSBORN, SCHMID et KARRER [3].
- TALAPATRA et CHATTERJEE [119].

Chacun conclut sur une formule de la sarpagine identique à celle que nous avons proposée (XLIII). Cette dernière semble donc maintenant bien établie et place la sarpagine dans une position intermédiaire entre la corynanthéine et la désoxyajmaline.

Alcaloïdes du groupe de l'ajmaline Rauvomitine-Tétraphyllicine.

L'ajmaline $C_{20}H_{26}O_2N_2$ a été isolée du *R. serpentina* en 1931 simultanément par SIDDIQUI [113] et par STEENHAUER [115] qui l'avait appelée rauwolfine avec la formule $C_{21}H_{26}O_2N_2$. Ultérieurement, l'étude de sa constitution a été abordée par CHATTERJEE [17], puis par Sir R. ROBINSON et son équipe [2. 85] et enfin par WOODWARD [130] qui a proposé au début de 1956 la formule (XLIV) que l'on peut considérer comme définitive.



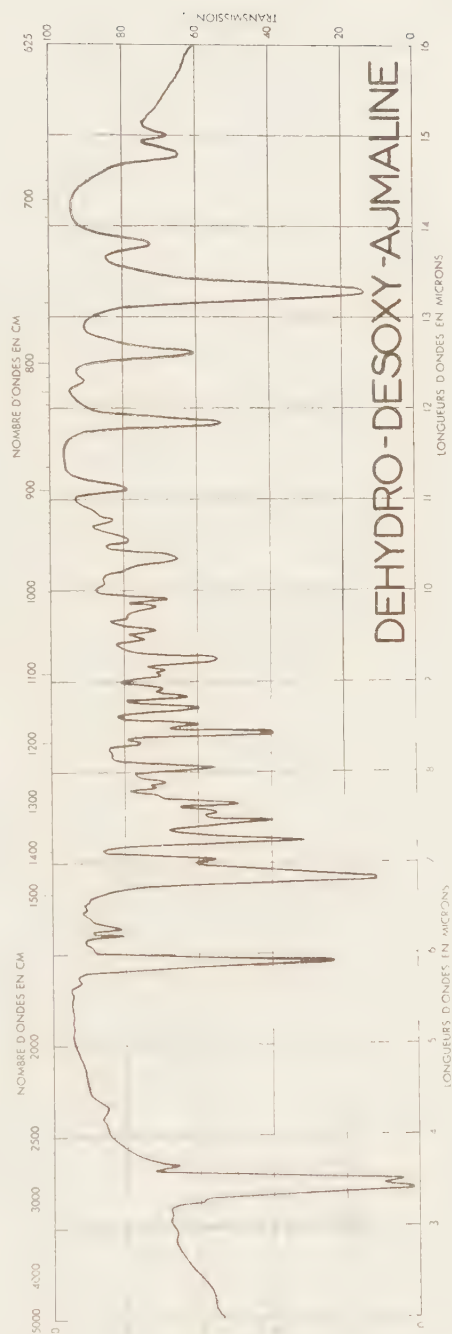
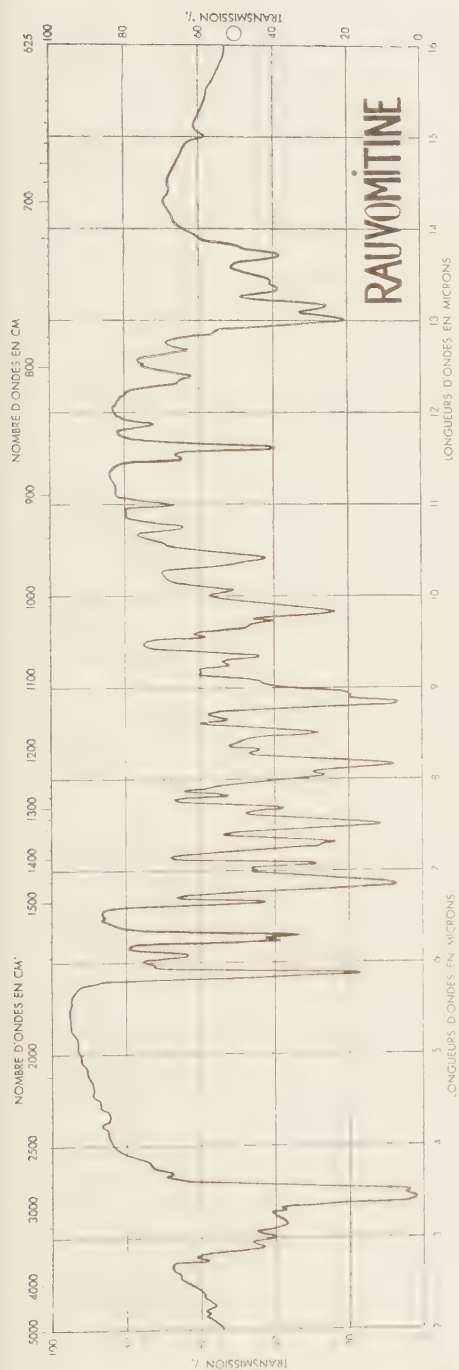


FIG. 13.

Une revue récente due à Sir R. ROBINSON [105] a fait le point sur la question. Rappelons que les principaux problèmes posés et longtemps débattus concernaient la nature et la position des 2 hydroxyles acétylables. Il a été démontré que l'un d'eux était en fait un groupe hémiacétal (OH en α de N_b) et que l'autre était placé sur un cycle pentagonal attaché en β sur le noyau dihydro-indole.

TRAVAUX PERSONNELS SUR LA CONSTITUTION
DE LA RAUVOMITINE ET DE LA TÉTRAPHYLICINE.

A l'ajmaline se rattache un alcaloïde indolinique que j'ai isolé du *R. vomitoria* en collaboration avec R. GOUTAREL et M.-M. JANOT [101], en même temps que HAACK, POPELAK, SPINGLER [44] qui l'ont baptisé rauvomitine.

Par chromatographie sur alumine des bases très faibles (E-M de la réserpine) extraites à partir d'un échantillon de racines en provenance de la Côte d'Ivoire, on élue par le benzène-acétone ou l'éther une fraction homogène, mais difficilement cristallisable.

Après purification, j'ai pu en isoler une base à l'état pur, identique à la rauvomitine (*) de HAACK : $C_{30}H_{34}O_5N_2$ — F : 111° (T.C.V.), $[\alpha]_D^{20}$ — 173° $\pm$ 2° (CHCl₃) [HAACK : F : 115-17° ; $(\alpha)_D$ — 173° (CHCl₃)].

Le spectre U.V. (Fig. 14) possède deux maximums à 210 et 252 m μ . La courbe, étalée, est très voisine de celle qu'on obtient en faisant la sommation des spectres de l'ajmaline et du triméthoxy-3,4,5 benzoate de méthyle. Le spectre I.R. (Fig. 13) montre une forte bande ester vers 5,9 μ , une bande aromatique d'intensité moyenne vers 6,2 μ , retrouvée constamment dans les bases du type ajmaline.

Traitée par la potasse méthanolique, la rauvomitine abandonne rapidement un abondant précipité cristallin basique, tandis qu'on retire des E.M. par extraction à l'éther acide, de l'acide triméthoxy-3,4,5 benzoïque (T.M.B.), le même que l'on obtient par hydrolyse de la réserpine. Les rendements en base cristallisée et en acide T.M.B. sont équivalents. La même hydrolyse peut être effectuée, mais beaucoup plus difficilement, en milieu acide concentré.

(*) Ce nom sera conservé ici, la priorité revenant à l'équipe allemande.

Etude de la fraction basique de l'hydrolyse de la rauvomitine.

La base cristallisée F : 345° a pour formule $C_{20}H_{24}ON_2$, possède 1 C—CH₃, 1 N—CH₃, mais pas de —OCH₃. L'analyse montre également la présence de 1 H⁺ qui doit être engagé

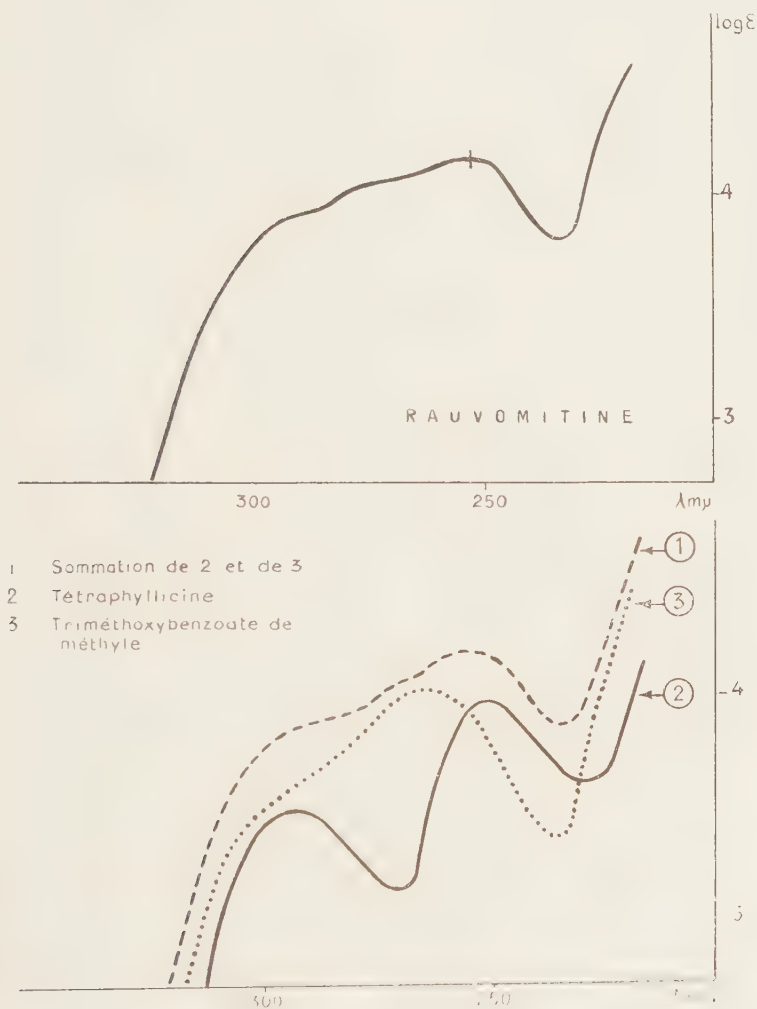


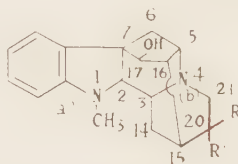
FIG. 14.

dans un oxhydrile alcoolique comme le prouve l'obtention d'un dérivé O-acétylé. Le spectre U.V. est typiquement indolinique et superposable à celui de l'ajmaline. Le spectre I.R. présente

vers $6,2 \mu$ la bande aromatique signalée dans la rauvomitine, mais par contre aucune bande OH, NH, CO. La région d'identification $7 \mu - 10 \mu$ mise à part, ce spectre est superposable à celui de la désoxyajmaline, dérivé monooxygéné de l'ajmaline obtenu par Sir R. ROBINSON et ses collaborateurs [2].

De fait, par hydrogénation catalytique à la pression ambiante et en présence de palladium réduit de son oxyde, la base $C_{20}H_{24}ON_2$ donne un produit dihydrogéné $C_{20}H_{26}ON_2$, $F : 309^\circ$, en tous points identique à la désoxyajmaline.

La base $C_{20}H_{24}ON_2$ possède donc, à une double liaison $C = C$ près, la structure de la désoxyajmaline (formule XLVa), elle-même déduite de celle de l'ajmaline.



XLV

- a) $R : -CH_2-CH_3$; $R' : -H$
 b) $RR' : = CH-CH_3$

Cette double liaison admet *a priori* plusieurs positions dont certaines sont à éliminer :

- . 16-17 : implique un OH éolique en 17, ce qui est infirmé par le spectre I.R. dépourvu de bande CO et le spectre U.V., typiquement indolinique, qui ne montre pas de conjugaison entre une double liaison et le noyau dihydroindole. La même remarque s'applique aux positions 5-6 et 3-14.
- . 3-14, 20-21, 5-16 : sont peu probables car elles correspondent à un emplacement en α - β de l'azote sur un cycle tétrahydropyridine. PRELOG et HÄFFLIGER [104] ont montré que dans le cas de la néostrychnine (où une double liaison est située dans cette position) il y avait un abaissement très notable du p_{Ka} attribué à une influence stérique liée à la tension du système polycyclique où se trouve engagé l'atome d'azote N_b . Or les p_{Ka} de la base $C_{20}H_{24}ON_2$ et de la désoxyajmaline sont voisins.
- . 3-4, 5-4, 4-21 : supposant un azote quaternaire sont infirmés par le spectre I.R. (absence de bandes $C = N$ vers 6μ) et

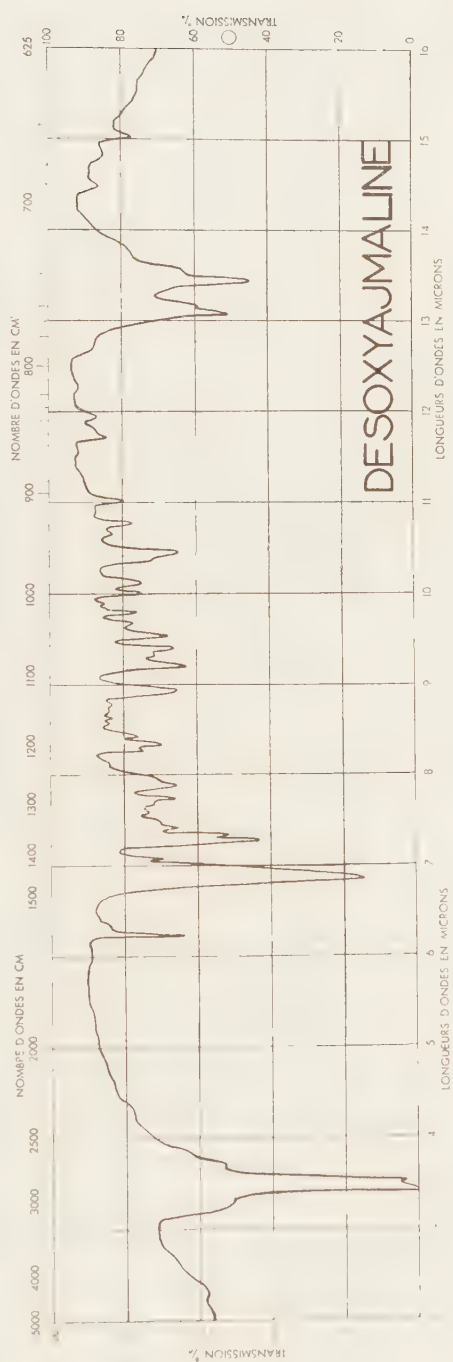
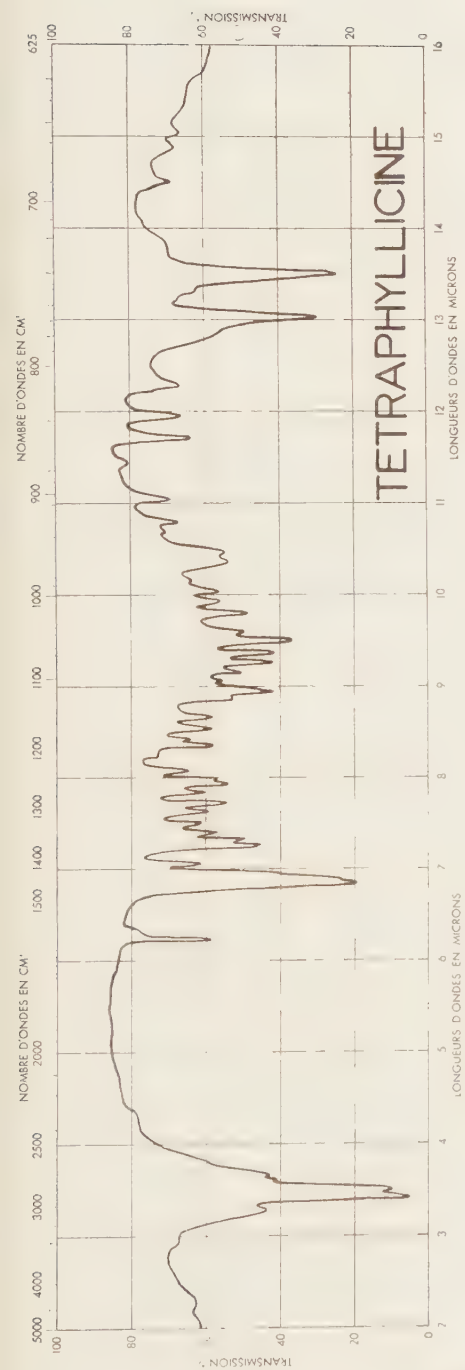


Fig. 15.

par le p_{K_R} . D'autre part, la règle de BREDT [34] élimine les doubles liaisons attachées aux atomes « tête de pont » 4(N_1), 5, 15, 16.

- . 18-19 : est incompatible avec l'existence analytique d'un $C-CH_3$.
- . La position 19-20 reste donc la plus vraisemblable et elle a pu être démontrée récemment.

En effet, mes recherches sur la rauvomitine, effectuées à la fin de 1955, se sont trouvées recoupées par les travaux de HAACK, POPELAK, SPINGLER, d'une part, de DJERASSI, WOODWARD et leurs collaborateurs, de l'autre.

Les premiers [44], comme nous l'avons vu, ont isolé la rauvomitine cristallisée. Par saponification de celle-ci, ils obtiennent de l'acide triméthoxy-3, 4, 5 benzoïque et une base $C_{20}H_{24}ON_2$ dont les constantes sont pratiquement identiques à celles de la base que j'ai décrite ci-dessus. Ils ne donnent aucune indication concernant sa constitution. Son estérification par l'acide triméthoxy-benzoïque redonne la rauvomitine.

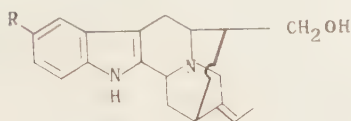
Les seconds [23] ont identifié la base $C_{20}H_{24}ON_2$ de HAACK et coll. à un alcaloïde, isolé en 1955 du *R. tetraphylla* : la tétraphyllicine [22], et en ont précisé la structure : présence d'un chromophore indolinique dans le spectre U.V., d'un hydroxyle acétylable et d'une chaîne éthényle donnant par ozonolyse de l'acétaldéhyde. L'hydrogénation catalytique aboutit également à la désoxyajmaline et la déshydrogénation sélective donne du N-méthyl harmane, déjà obtenu à partir de l'ajmaline.

Enfin, signalons que BOSE [13] a isolé, en 1955, du *R. serpentina*, et avec un très faible rendement, la serpinine $C_{20}H_{24}ON_2$, F : 315-17°. Des précisions publiées ultérieurement à son sujet montrent qu'elle est probablement identique à la tétraphyllicine.

On peut donc affirmer que le produit d'hydrolyse de la rauvomitine $C_{20}H_{24}ON_2$, la serpinine et la tétraphyllicine ne forment qu'un seul alcaloïde dont la constitution doit être représentée selon (XLVb).

L'emplacement de la chaîne éthényle est biogénétiquement valable et se retrouve dans d'autres bases indoliques : la *sarpagine*, autre alcaloïde des *Rauwolfia* (XLVI), la *mavacurine* (XLVII), alcaloïde des *curares* en calebasse [10], la *lochnérine*

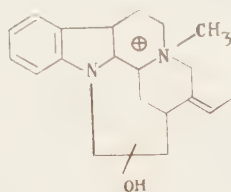
des curares en calebasse et de *Vinca rosea* (XLVI) (voir : [3] et [61]).



XLVI

R : —OH Sarpagine.

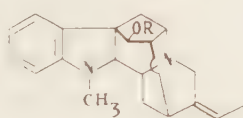
R : —OCH₃ Lochnérine (C-alcaloïde T).



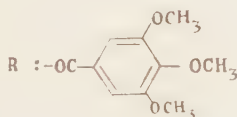
XLVII

Constitution de la rauvomitrine :

La sommation des spectres U.V. du triméthoxybenzoate de méthyle et de la base C₂₀H₂₄ON₂ (Fig. 14) est exactement superposable au spectre de la rauvomitrine, et l'estérification de cette base par le chlorure de l'acide T.M.B. aboutit à un produit strictement identique à la rauvomitrine naturelle. L'estérification ne pouvant se faire que sur l'oxyhydrile alcoolique, la formule de la rauvomitrine est (XLVIII).



XLVIII



Sérédamine - Mitoridine.

1. — SÉRÉDAMINE.

Elle se trouve éluee par l'éther, entre la raumitorine et la réserpine et se présente sous l'aspect de fines aiguilles blanches soyeuses, F : 296-98° (tube capillaire scellé sous azote) aisément sublimables à 200° sous vide poussé.

Le spectre U.V. (Fig. 16) inchangé en milieu alcalin est typiquement dihydroindolique avec trois maximums à 210 mμ (log ε 4,51), 253 mμ (log ε 3,93), 290 mμ (log ε 3,41).

Le spectre I.R. (Fig. 17) ne montre pas de bandes dans l'intervalle 2,5-3 μ, ni de bande C = O vers 5,8 μ. On trouve à 6,28 μ une absorption relativement intense présente chez tous

les alcaloïdes dihydroindoliques et probablement liée au chromophore $\text{C}_6\text{H}_5\text{---N---C---}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 59^\circ \pm 2^\circ (\text{CHCl}_3)$.

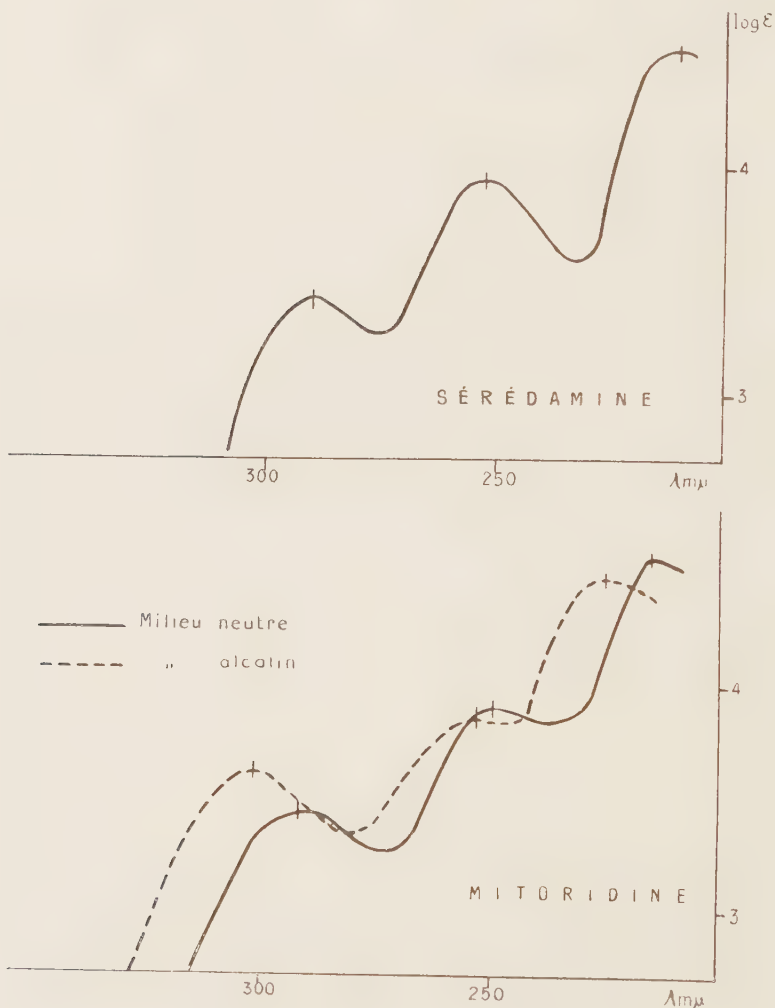


FIG. 16.

La sérédamine donne une faible réaction de Keller rose, mais par contre, fournit avec l'acide nitrique une belle coloration violette intense, stable par dilution. Ce type de réaction

colorée se retrouve avec des alcaloïdes bis-indoliques tels que la geissospermine ou la vobtusine.

L'analyse permet d'envisager une formule en $C_{22}H_{26}O_2N_2$.

Le titrage potentiométrique donne un p_{Ka} de 7,79 avec équivalent de 351 (calculé : 350,4).

Les dosages des groupements fonctionnels ne concordent qu'approximativement avec la formule en $C_{22}H_{26}O_2N_2$. Il n'a pas été possible de contrôler ces résultats.

La sérédamine hydrogénée à la température ambiante en présence de palladium réduit de son oxyde, fixe lentement l'hydrogène. Le produit d'hydrogénation se présente en fines aiguilles sublimables vers 200° , F : 296° , (tube capillaire sous azote). Le spectre U.V. est superposable à celui de la sérédamine, de même que le spectre I.R. qui présente seulement quelques petites modifications de bandes dans la région d'identification, en particulier vers $8,4 \mu$, 10μ , et $13,7 \mu$ (bande supprimée). L'analyse du dérivé d'hydrogénation correspond sans doute à $C_{22}H_{28}O_2N_2$, mais n'a pu être contrôlée.

2. MITORIDINE.

Base relativement polaire puisqu'éluee seulement par l'éther-méthanol 95/5 lors de la chromatographie, le second alcaloïde se présente sous l'aspect de petits cristaux lourds peu solubles dans l'acétone, le méthanol, le chloroforme, F : 321° (T.C.V.), aisément sublimables à 210° sous 0,01 mm. $[\alpha]_D^{20} + 175^\circ \pm 4^\circ$ (pyridine). En présence d'acide nitrique, on obtient une coloration orangée, et avec le réactif de Keller, une coloration lilas se développant tardivement. Le test à la dinitro-2,4 phénylhydrazine est négatif. L'analyse concorde pour $C_{20}H_{22}O_2N_2$ avec 1 N—CH₃, 1 « H » mobile, mais sans méthoxy. L'équivalent mesuré est de 321 (calculé : 322). Le spectre U.V. (Fig. 16) montre trois maximums à $215 m\mu$ ($\log \epsilon$ 4,55), $249 m\mu$ (3,89) et $293 m\mu$ (3,42) avec un décalage notable en milieu alcalin qui fait soupçonner l'existence soit d'un oxhydrile phénolique, soit d'un azote quaternaire. Cette dernière hypothèse est à écarter en raison du p_{Ka} , unique et égal à 6,16, et la présence de la fonction phénol se trouve confirmée par les propriétés réductrices de la mitoridine vis-à-vis du nitrate d'argent ammoniacal, par la coloration bleue donnée avec le perchlorure de fer et par la solubilité en milieu alcalin. L'emplacement de cette fonction phénol est probablement en 7 sur le noyau dihy-

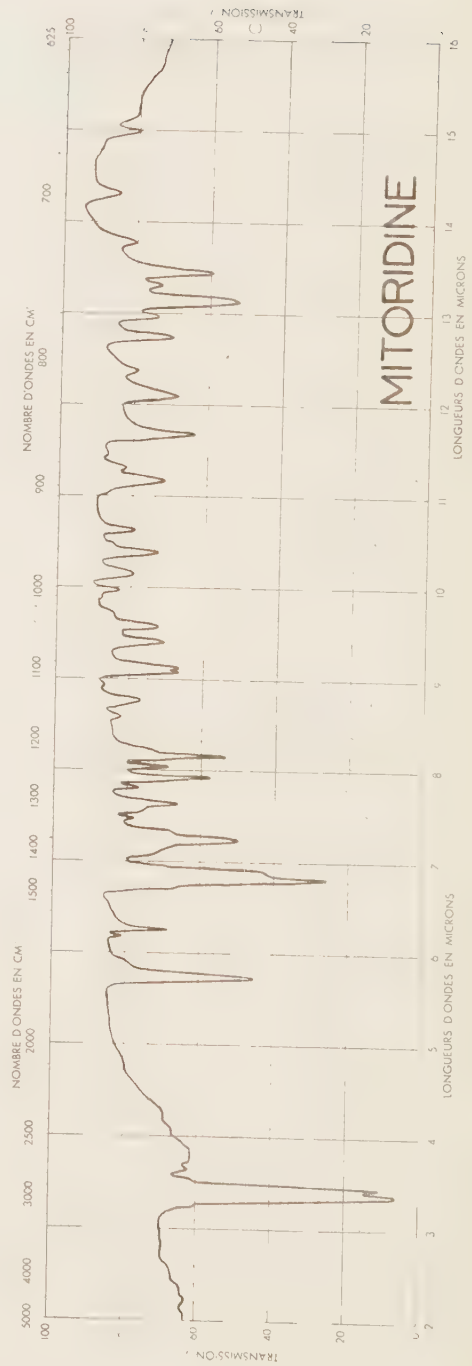
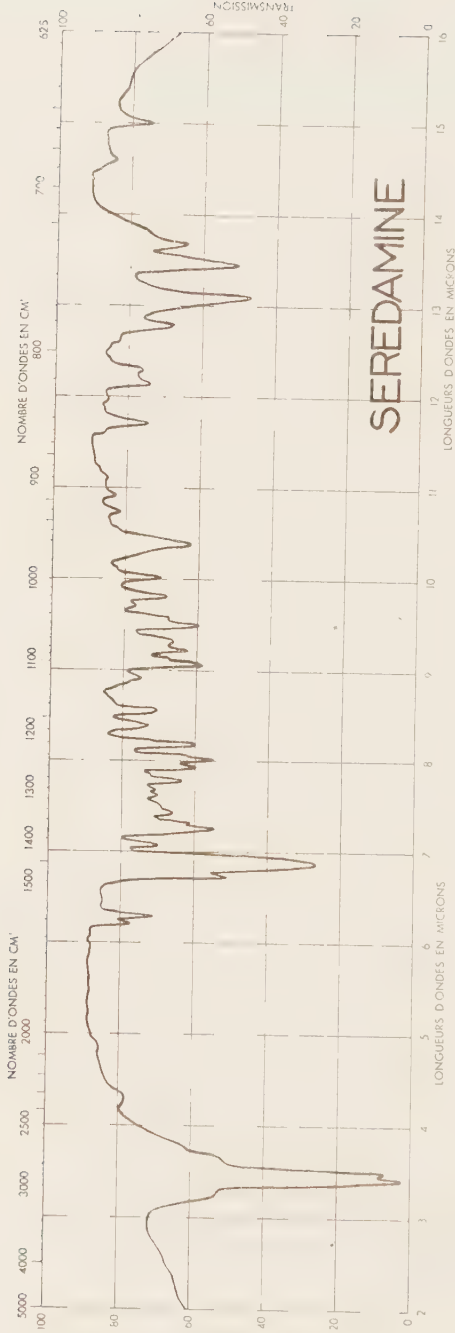
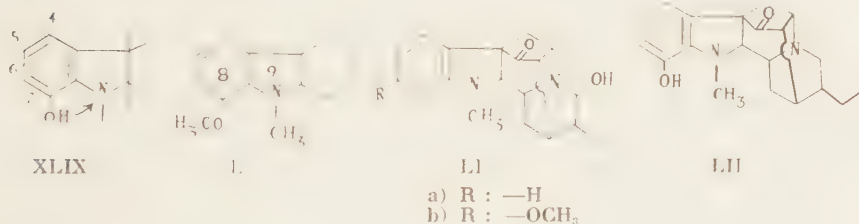


Fig. 17.

droindole (XLIX) car le spectre U.V. est très proche de ceux de plusieurs bases indoliniques possédant un oxhydrile ou un méthoxy- dans cette position : désacétylaspidospermine [128], désacétylspegazzinine [91], désacétylstrychnospermine [128], méthoxy-8 hexahydro-1,2,3,4,10,11 méthyl-9 carbazole (formule L) [80]. Cependant, la position 6 ne peut être rejetée, les spectres étant, là aussi, assez voisins. Le spectre I.R. (Fig. 17) ne montre pas de bandes OH ou NH, ce qui est en contradiction avec les données de l'analyse et de l'absorption dans l'U.V., mais explicable par une attraction de l'oxhydrile phénolique sur l'azote indolique observée lorsque ces deux groupements sont placés en ortho sur le noyau benzénique [91], confirmant ainsi la présence du chromophore (XLIX). Par contre, on note : une forte absorption à $5,76 \mu$ certainement liée à un groupe $C=O$ sur un cycle à 5 atomes, l'analyse excluant un carboxyle ou un groupe ester ; la bande indolinique ($C_6H_5-N-C :$) à $6,27 \mu$ et deux bandes benzène trisubstitué à $13,2$ et $13,5 \mu$.



Tous ces faits rapprochent la mitoridine de deux bases du groupe de l'ajmaline : l'ajmalidine (LIa) trouvée par PAKRASHI [23] dans le *Rauwolfia sellowii*, et la vomalidine (LIb) que HOFMANN et FREY [50] viennent d'isoler du *R. vomitoria*. Ces alcaloïdes sont caractérisés, outre l'enchaînement pentacyclique de l'ajmaline, par la présence d'une fonction cétone sur le cycle pentacarbone, en α du noyau dihydroindole. Leur pouvoir rotatoire se situe aux environs de $+ 200^\circ$ et leur pK_a vers 6,5 contre 7,5 chez les dérivés hydroxylés correspondants.

Je propose donc pour la mitoridine la formule provisoire (LII) pour servir de base à des recherches de structure ultérieures. Cette formule oblige à envisager une double liaison qui peut être placée sur la chaîne latérale en position vinylique ou éthylidène (cf. tétraphyllicine).

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les points de fusion ont été mesurés : en tube capillaire ouvert (abréviation : T.C.) ; en tube capillaire scellé sous vide (T.C.V.) ; au bloc Maquenne électrique (M) ; au banc de Köfler à gradient de température (K).

Les pouvoirs rotatoires ont été effectués en tubes de 2 dm ou en microtubes de 1 dm à l'aide d'un polarimètre « Savoie » de JOBIN et YVON, pour la raie D du sodium.

Les spectres U.V. ont été déterminés en solution dans l'éthanol à 96° pour spectrographie, et en cuve de 1 cm, à l'aide d'un spectrophotomètre Unicam SP500.

Les spectres I.R. ont été tracés à l'aide d'un appareil Baird à double faisceau en principe dans le Nujol. Les tracés reproduits n'ont pas été corrigés en fonction de la température, mais la position exacte des principales bandes a été notée dans le texte.

Les mesures des p_{Ka} sont dûes au laboratoire micro-analytique de l'Institut Polytechnique Fédéral de Zürich.

La réaction de KELLER mentionnée à plusieurs reprises a été effectuée suivant le protocole indiqué par STOLL, HOFMANN, BRUNNER [117].

Les chromatographies ont été réalisées sur colonnes d'alumine standardisée selon BROCKMANN, marque Merek.

Sauf indication contraire, les *produits pour analyses* ont été séchés plusieurs heures sous vide poussé (0,01 mm) à 100°.

Abréviations : EM : eaux-mères ;

T.M.B. : Acide triméthoxy-3,4,5 benzoïque.

PLAN DE LA PARTIE EXPÉRIMENTALE.

I. — Partie extractive.

- I. — Comparaison de diverses méthodes d'extraction sur un même lot de racines.
- II. — Etude des lots de racines de Sérédou : extractions et chromatographies correspondantes.
- III. — Etude de lots de racines en provenance de la Côte d'Ivoire.
- IV. — Etude de lots de racines en provenance du Congo Belge.
- V. — Dosage des triméthoxybenzoates totaux dans les extraits de Rauwolfia.

II. — Partie chimique (structures).

- I. — Réserpine.
 - II. — Isoréserpiline.
 - III. - Sérédine.
 - IV. — Raumitorine.
 - V. — Sarpagine.
 - VI. — Rauvomitrine et tétraphyllicine.
 - VII. - Sérédamine, Mitoridine.
-

EXTRACTIONS.

1. Comparaison de diverses méthodes d'extraction sur un même lot de racines.

Les essais portent sur un lot de racines entières récoltées à Sérédou et pulvérisées finement (tamis n° 40).

Quatre types d'extraction ont été retenus en suivant les protocoles indiqués plus loin :

1. — *Percolation par l'acide acétique à 15 % et séparation des bases chloroformosolubles en milieu acétique.*
2. — *Percolation par l'éther à froid en milieu ammoniacal.*
3. — *Epuisement par l'éther ammoniacal à l'aide d'un appareil type Soxhlet.*
4. — *Percolation par l'alcool acétique à 2 %.*

Dans tous les cas, les bases obtenues ont été chromatographiées sur alumine dans les conditions habituelles et on a séparé à partir des fractions éluées trois alcaloïdes cristallisés avec des rendements variables (réserpine, raumitorine, sérédine).

Le tableau ci-après résume les résultats comparés de ces essais.

Méthode d'extraction	Bases faibles totales (g/Kg)	Alcaloïdes séparés en g (au Kg de drogue)			Remarques
		Réser- pine	Raumi- torine	Séré- dine	
CH ₃ COOH 15 % et CHCl ₃	15,5	0,510	0,170	Traces	(1)
Ether ammoniacal à froid....	11,6	0,300	0,200	Traces	
Ether ammoniacal au Soxhlet	16,6	0,230	0,180	0,025	(2) (3)
Alcool acétique 2 %.....	16,0	0,270	0,120	0,027	

Remarques :

(1) Bases chromatographiées : fractions chloroformosolubles (12,8 g/kg).

(2) Le marc épuisé à l'éther, traité par l'acétate d'éthyle pendant 15 h. ne cède que des traces d'alcaloïdes.

(3) Les bases totales purifiées à l'état de tartrates donnent, une fois reprises par quelques ml. de méthanol, des cristaux de *Sarpagine* F.330° (R^t : 0,04 g/kg).

II. — Etude des lots de racines de Sérédou.

AGITATION AVEC L'ÉTHÉR A FROID EN MILIEU AMMONIACAL.

275 g d'écorces (Sérédou) en poudre fine sont triturés avec 600 ml d'ammoniaque au 1/10. La masse obtenue est introduite dans un flacon et agitée continuellement pendant 30 minutes avec 1.600 ml d'éther, après quoi on filtre sur Büchner pour séparer l'extract éthéré de la poudre. Celle-ci est de nouveau additionnée de 600 ml d'ammoniaque au 1/10 et 1.600 ml d'éther et agitée pendant 30 mn. L'éther est séparé et la même opération est recommencée trois fois.

L'ensemble des extraits éthérés est décanté, séché sur sulfate de sodium sec et concentré à 500 ml. Le concentrat est épuisé par agitation avec 300 ml. puis quatre fois 30 ml. d'acide tartrique à 2 %. On obtient ainsi une solution tartrique des bases totales qui est lavée à deux reprises par 100 ml. d'éther de pétrole puis alcalinisée par un excès d'ammoniaque, après avoir chassé l'éther sous vide. Il se forme un abondant précipité de bases qui est séparé sur filtre de Büchner, lavé deux fois par empâtage avec 100 ml d'eau, essoré et séché dans le vide phosphorique. Rendement : 9,30 g. Les EM alcalines sont épuisées par trois fois avec 200 ml d'éther. Après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation à sec de l'extract éthéré, on obtient 0,57 g de bases. Rendement total en bases faibles : 9,87 g soit 35,9 g/kg.

La poudre épuisée par l'éther ammoniacal, remise dans le flacon, additionnée de 100 ml de lessive de soude, est agitée 30 minutes avec 1.000 ml d'éther-méthanol 9/1. L'éther est séparé par essorage et l'extraction renouvelée avec 500 ml d'éther-méthanol 9/1. Les extraits éthérés réunis sont lavés avec deux fois 100 ml d'eau, séchés sur carbonate de potassium et évaporés à sec laissant un vernis rouge contenant les bases fortes. Rendement : 0,59 g (2,1 g/kg).

PERCOLATION PAR L'ÉTHÉR EN MILIEU AMMONIACAL.

6.400 g. de poudre de racines et d'écorces (provenance Sérédou) sont humectés par de l'ammoniaque au 1/3 (9,5 l) ; puis après 24 heures de contact, percolés lentement avec q.s. d'éther

jusqu'à ce que l'effluent ne donne qu'un faible louche au réactif de Meyer. Les solutions éthérées recueillies sont épuisées par fractions de 1.500 ml avec de l'acide tartrique à 2 % (300 ml puis trois fois 100 ml). Les solutions tartriques rouges sont ensuite traitées suivant le même protocole que pour l'extraction par agitation avec de l'éther ammoniacal. On obtient ainsi 95 g de bases faibles totales, soit 14,8 g/kg.

ÉPUISEMENT EN CONTINU PAR L'ÉTHÉR
EN MILIEU AMMONIACAL
DANS UN APPAREIL TYPE SOXHLET.

La poudre de racines entières est soigneusement humectée par son volume d'ammoniaque au 1/3 et épuisée par l'éther jusqu'à ce que celui-ci n'entraîne plus rien. Les fractions recueillies pendant les deux premières heures, sont immédiatement séparées et traitées à part pour éviter une surchauffe prolongée jusqu'à la fin de l'opération.

Les extraits éthérés obtenus sont purifiés par passage en milieu tartrique, comme il est procédé dans la méthode par agitation avec l'éther ammoniacal.

Rt. : 15 à 17 g/kg en bases faibles pour un lot de racines entières moyennes de Sérédou.

CHROMATOGRAPHIE DE BASES TOTALES
EXTRAITES PAR PERCOLATION A L'ÉTHÉR
EN MILIEU AMMONIACAL. (Exemple).

On traite 45,5 g d'alkaloïdes purifiés. Après reprise par le benzène (350 ml), on élimine une fraction insoluble de 4,3 g et on chromatographie la solution sur alumine. Les résultats sont consignés ci-après.

Eluant	N° des fractions	Poids total	Produits cristallisés séparés
Benzène	1-8	3,0 g	<i>Raumitorine</i> (0,500 g) F : 115° (T.C.)
Ether	9-14 15-18 19-20	11,07 4,14 0,47	<i>Tétraphyllicine</i> (0,032 g) F : 310° (T.C.) (*)
Ether-Méthanol 99/1	21-26	3,22	<i>Résérpine</i> (1,21 g) F : 265° (T.C.)
Ether-Méthanol 95/5	27-32	5,55	<i>Sérédine</i> (0,160 g) F : 275° (T.C.)
Méthanol	33-38	7,88	Non cristallisable

(*) Après sublimation à 220° sous vide poussé et recristallisation dans le méthanol : F : 342° (T.C., non déprimé par mélange avec un échantillon authentique). Les spectres U.V. et I.R. sont superposables exactement à ceux de la tétraphyllicine obtenue par saponification de la raumitorine. $[\alpha]_D^{18} + 22^\circ$ (pyridine - c = 0,52).

CHROMATOGRAPHIE DES BASES FAIBLES TOTALES
OBTENUES PAR PERCOLATION AVEC L'ÉTHER
EN MILIEU AMMONIACAL. (Lot d'écorces de racines).

En opérant dans des conditions analogues à celles de la chromatographie précédente, on obtient de 22,3 g de bases purifiées :

0,09 g de raumitorine (élue par C_6H_6)
0,32 g de sérédamine F.284° (T.C.) (élue par l'éther)
0,08 g de résérpine
0,165 g de sérédine } (élucées par l'éther-méthanol 99/1)
0,14 g de mitoridine F.310° (T.C.) (élue par l'éther-méthanol 95/5).

CHROMATOGRAPHIE DES BASES TOTALES
EXTRAITES D'UN LOT DE RACINES
PAR L'ÉTHER AMMONIACAL EN CONTINU.

De 35 g de bases purifiées, on a obtenu :

0,40 g de raumitorine (élue par C_6H_6)
1,32 g de résérpine (élue par l'éther-méthanol 99/1)
0,30 g de sérédine (élue par l'éther-méthanol 95/5).

PERCOLATION PAR L'ALCOOL ACÉTIQUE
(RACINES ENTIÈRES DE SÉRÉDOU).
SÉPARATION DE LA SARPAGINE.

21 kg de poudre de racines (provenance Sérédou) sont percolés lentement avec q.s. d'alcool à 95° contenant 2 % d'acide acétique jusqu'à ce que l'effluent ne donne plus qu'un faible louche avec le réactif de Meyer. On recueille ainsi environ 5 litres de percolat par kg de drogue, liquide brun verdâtre à forte odeur de crucifères.

Les colatures alcooliques sont concentrées sous vide au 1/10 de leur volume puis additionnées sous agitation de trois fois leur volume d'eau avec formation d'un abondant précipité brun. On chasse alors la totalité de l'alcool sous vide à température aussi basse que possible (30-40°) et la solution aqueuse est filtrée sur kieselghur pour séparer l'insoluble. Celui-ci est lavé avec de l'acide acétique au 1/10 jusqu'à réaction de Meyer négative, les eaux-mères étant jointes à l'extract acétique après passage sur kieselghur. La totalité de la solution acétique est recouverte par 10 litres d'acétate d'éthyle et additionnée sous agitation de carbonate disodique jusqu'à ce que le pH atteigne 8,5.

Les bases faibles totales sont extraites par l'acétate d'éthyle. Les EM alcalines sont séparées et épuisées de nouveau par quatre fois 5 litres d'acétate d'éthyle.

Les fractions d'acétate d'éthyle sont lavées en cascade sur 1 litre d'eau, réunies, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide jusqu'à consistance sirupeuse.

L'extract brun-rouge ainsi obtenu est repris par un minimum de méthanol et laissé au repos une nuit à la température du laboratoire. Il se forme un abondant dépôt microcristallin qu'on sépare sur Schott et lave au méthanol (Rt : 4,2 g, soit 0,21 g/kg). Après recristallisation dans le méthanol, les cristaux obtenus sont identifiés à la *sarpagine*.

La solution des bases faibles totales privées de la sarpagine est évaporée à sec sous vide en laissant un résidu jaune brun pesant 270 g (12,8 g/kg).

Les EM alcalines épuisées par l'acétate d'éthyle sont amenées à pH 12 par addition d'un excès de lessive de soude et extraites par le chloroforme : 5 litres, puis deux fois 1 litre. Les extraits chloroformiques sont lavés en cascade sur 500 ml d'eau, réunis, séchés sur carbonate de sodium anhydre, aci-

difiés à pH 3 par du méthanol chlorhydrique et concentrés sous vide à basse température jusqu'à siccité, laissant un résidu brun foncé de chlorhydrates de bases fortes. Rt : 7,3 g (0,35 g/kg).

Les bases faibles privées de sarpagine et chromatographiées dans les conditions habituelles ont donné (pour 46 g de bases dont 31 g solubles dans C_6H_6) :

0,28 g de raumitorine	éluee par C_6H_6
0,64 g de réserpine	» » l'éther
0,38 g de sérédine	» » l'éther-méthanol 99/1.

RECHERCHE DES ESTERS TRIMÉTHOXYBENZOÏQUES DANS LES BASES EXTRAITES DE LOTS DE SÉRÉDOU.

J'ai essayé de localiser les alcaloïdes-esters élués dans les différentes fractions de chromatographie d'échantillons de bases extraites de racines récoltées à Sérédou, en suivant le protocole mis au point pour les alcaloïdes des racines de la Côte d'Ivoire qui m'avait permis de trouver la rauvomitine. Les extraits étherés acides obtenus, censés correspondre à l'acide triméthoxybenzoïque (T.M.B.) provenant de la saponification des alcaloïdes-esters, sont de l'ordre de 1 à 10 %, alors que pour des fractions riches en esters les taux atteignent 30 à 40 %.

SÉPARATION DE L'ISORÉSERPILINE.

On part des fractions éluées en tête par le benzène lors de la chromatographie des bases faibles totales de lots provenant de Sérédou. Celles-ci laissent spontanément cristalliser la raumitorine au sein du méthanol, mais brunissent ensuite très vite, et ne donnent plus de cristaux. Après avoir chassé le solvant, il reste 9,9 g de bases (*).

On les reprend par l'eau tartrique à 2 % (250 ml), alcalinise par l'ammoniaque et extrait par l'éther (200 — 2×100 — 4×50 ml). Les phases étherées réunies sont épuisées par 100 ml, puis 50 ml d'acide chlorhydrique 2 N. Après repos de 24 heures à la température ordinaire, l'extrait acide abandonne 0,680 g de cristaux blancs séparés sur filtre Schott (cristaux A).

(*) Correspondant à 66,6 g de bases faibles et 2.300 g de drogue (racines entières et écorces de racines).

Les EM sont de nouveau purifiées par passage dans l'éther-méthanol 9/1 (250 ml en trois fois), après alcalinisation à l'ammoniaque, suivi d'une nouvelle extraction par 20 ml puis 10 ml d'acide chlorhydrique 2N.

On obtient ainsi une solution chlorhydrique concentrée qui abandonne après plusieurs semaines de séjour en glacière un abondant dépôt brun-verdâtre qu'on sépare et lave sur filtre Schott avec le minimum d'eau. Il reste une poudre crème (2,50 g) (cristaux B).

Cristaux A.

On passe à la base correspondante par reprise à l'eau, alcalinisation à l'ammoniaque et extraction à l'éther. On obtient un résidu peu coloré (0,62 g). Par addition de quelques ml de méthanol, il se forme un abondant dépôt de cristaux qu'on sépare et recristallise deux fois dans le méthanol, F : 115° (T.C.). Les spectres I.R. et U.V. sont superposables à ceux de la *raumitorine*.

Cristaux B.

Les bases sont séparées comme ci-dessus (Poids : 2,22 g). Par addition de quelques ml de méthanol, on obtient 1,68 g de cristaux bruts d'*isorésérpine*, F : 208° (T.C.).

III. — Etude de lots de racines en provenance de la Côte d'Ivoire.

EXTRACTION DE RACINES ENTIÈRES PAR PERCOLATION AVEC L'ACIDE ACÉTIQUE A 15 % ET FRACTIONNEMENT PAR LE CHLOROFORME. (Voir Tableau 1).

500 g de poudre de racines sont introduits dans un percolateur et imprégnés par 2.500 ml d'acide acétique en solution aqueuse à 15 %. On laisse 24 heures en contact, puis on procède à la percolation lentement jusqu'à ce que l'effluent ne donne plus qu'une réaction de Meyer négligeable.

Les solutions acétiques réunies sont épuisées sans alcaliniser par agitation avec du chloroforme, en quatre fois, avec respectivement des volumes de 250-250-100-100 ml. A chaque épuisement, la couche chloroformique très émulsionnée est décantée, centrifugée soigneusement, filtrée sur coton et trans-

vasée dans une ampoule à décantation où elle est lavée par 50 ml de solution de carbonate disodique anhydre et évaporée à sec, sous vide et à basse température. On obtient un résidu brun foncé pesant de 5 à 7 g (10 à 14 g/kg) représentant les bases très faibles.

La solution acétique épuisée au chloroforme est alcalinisée par un excès d'ammoniaque en présence de 250 ml de chloroforme. On agite pour extraire les bases déplacées et soutire la couche chloroformique. L'extraction est poursuivie avec deux fois 100 ml du même solvant. Les extraits chloroformiques réunis sont lavés en cascade par 100 ml d'eau, séchés sur carbonate disodique anhydre et évaporés à sec sous vide. Le résidu brun rouge est constitué par les bases faibles. Rt. : 4-5 g (8-10 g/kg). Il forme un gel avec les solvants usuels (alcool, chloroforme, benzène, acétone) et n'a pu, de ce fait, être chromatographié.

*Purification des bases très faibles
par l'acide chlorhydrique.*

L'extrait brut obtenu est dissous dans 50 ml de chloroforme et agité en cascade avec 30 ml de ClH 0,5 N, deux fois 30 ml d'eau et 30 ml de carbonate disodique à 40 %.

Chacune de ces solutions est à son tour lavée par deux fois 25 ml de chloroforme qu'on joint à la solution chloroformique purifiée. Celle-ci ne contient plus que les bases à chlorhydrates chloroformosolubles. Elle est séchée sur carbonate disodique anhydre et évaporée à sec sous vide. Le rendement est de l'ordre des 2/3 des bases brutes.

Le résidu, repris par quelques ml de méthanol, laisse déposer des cristaux qu'on sépare sur filtre Schott, et lave avec quelques gouttes de méthanol. Après recristallisation dans l'acétone-méthanol, on isole de fines aiguilles de *réserpine*, F : 265-67° (T.C.).

Les solutions chlorhydriques de lavage (chlorhydrates de bases très faibles hydrosolubles) sont alcalinisées par du carbonate disodique et épuisées par du chloroforme (50 ml puis deux fois 10 ml) pour récupérer les bases correspondantes.

CHROMATOGRAPHIE DES BASES TRÈS FAIBLES
D'UN LOT DE RACINES ENTIÈRES
EN PROVENANCE DE LA CÔTE D'IVOIRE.

Les bases ont été obtenues par lixiviation de 19 kg de poudre de racines entières à l'aide de l'acide acétique à 15 %, puis extraction de la colature acétique par le chloroforme et lavage de la solution chloroformique par ClH 0,5 N, suivant le protocole du paragraphe précédent. Il reste dans le chloroforme 92 g de bases très faibles qui, après évaporation du solvant et reprise par une très petite quantité de méthanol, abandonnent 5,6 g de *réserpine*.

On chromatographie les EM de la *réserpine* : 11,7 g de ces bases abandonnent 0,69 g de *réserpine cristallisée* F. 263° (T.C.) éluee au benzène-acétone 9/1.

RECHERCHE DES ESTERS TRIMÉTHOXYBENZOÏQUES
DANS LES BASES PROVENANT DE RACINES
DE LA CÔTE D'IVOIRE.
MISE EN ÉVIDENCE DE LA RAUVOMITINE.

Un essai d'extraction mené sur 500 g de poudre suivant le protocole ci-dessus a donné 1,94 g de bases très faibles d'où on a fait cristalliser 0,25 g de *réserpine*. Le dosage des triméthoxybenzoates totaux effectué sur les EM de la *réserpine* donne des taux de 1,66 g (méthode volumétrique) et 1,16 g (méthode spectrophotométrique), exprimés en *réserpine* p. 100 g de bases.

Il semble donc qu'il reste dans ces bases une notable quantité d'alcaloïdes-esters, déduction faite de la *réserpine* isolable par chromatographie. Dans le but de localiser le passage de ces bases au cours de la chromatographie précédente, j'ai effectué un dosage simplifié des acides libérés par saponification dans chacune des fractions éluées :

— Un poids connu de bases est dissous dans 50 p. de soude 0,05 N dans le méthanol et chauffé à reflux 90 minutes au bain-marie. Le solvant est ensuite chassé sous vide, le résidu repris par l'eau, amené à pH2 par addition d'acide chlorhydrique et épuisé par trois fois à l'éther. Les liqueurs étherées réunies, lavées, séchées sur sulfate de sodium, sont distillées à sec, le résidu est pesé.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

N° des fractions	Eluant	Poids total	Prise d'essai	Extrait éthéré poids	Extrait éthéré %
1- 9	Benzène	0,670 g	0,180 g	0,090 g	50
10-14	Benzène-acétone 98/2	1,280	1,280	0,490	38,1
15-20	Benzène-acétone 90/10 (*)	1,450	0,740	0,265	35,8
21-26	Acétone	2,460	2,200	0,572	26
27	Acétone-méthanol 95/5	0,280	0,260	0,075	28,8
30	Méthanol	0,960	0,930	0,150	16,1

(*) Dont 0,690 g de réserpine. Dosage effectué sur les EM.

Lors du dosage sur la fraction 10-14, il apparaît au bout de quelques minutes de chauffage un abondant précipité cristallin blanc que l'on sépare par filtration (0,453 g). Les EM concentrées abandonnent encore 0,230 g de cristaux identiques aux précédents. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient des microcristaux, F : 345° (T.C.) d'une base dont le spectre U.V. est très proche de celui de l'ajmaline. D'autre part, l'extrait éthéré acide, pesant 0,490 g, recristallisé dans le minimum d'alcool, donne 0,350 g de fines aiguilles, F : 169° (T.C.), identifiées à l'acide triméthoxy-3,4,5 benzoïque. La saponification de cette fraction est quasi quantitative (Rt % de la base = 53,4 ; de l'acide = 38) et indique qu'elle doit être constituée en majeure partie par le triméthoxybenzoate d'une base indolinique. Nous verrons plus loin qu'il est possible, après purification, d'en isoler la *rauvomitine* $C_{30}H_{34}O_5N_2$. F : 109°. La *rauvomitine* donne théoriquement par hydrolyse 42,2 % d'acide triméthoxybenzoïque et 61 % de tétraphyllicine.

IV. Extraction et fractionnement des bases faibles extraites d'un lot de racines en provenance du Congo Belge.

500 g de poudre de racines entières de *Rauwolfia vomitoria* en provenance du Congo Belge sont percolés par l'éther à froid en milieu ammoniacal suivant le protocole indiqué par

ailleurs. Les bases totales purifiées (7,36 g, soit 14,7 g/kg) sont dissoutes dans 500 ml d'acide acétique à 15 % et agitées avec du chloroforme (200 ml au total).

On dispose ainsi de deux fractions :

a) *Fraction chloroformique* : Après lavage par une solution de carbonate disodique à 40 % pour alcaliniser, on sèche et distille à sec sous vide. Résidu : 5,32 g. Par reprise avec quelques ml de méthanol, il se forme aussitôt un amas de cristaux qu'on sépare et lave avec quelques ml du même solvant. On en recueille 2,44 g qui, après recristallisation dans l'acétone-méthanol fournissent 2 g de fines aiguilles blanches F : 279-81° (T.C.V.) identifiées à la *réserpine*.

Les EM de ces cristaux, concentrées, abandonnent des aiguilles incolores (0,17 g) F : 149° (T.C.). Par recristallisation dans l'acétone-méthanol, on obtient des cristaux prismatiques F : 157° (T.C.) identifiés à l'*ajmaline*. Après séparation de ces deux bases, la chromatographie sur alumine de l'incristallisable fournit encore de petites quantités de *réserpine* (éluée par l'éther) et d'*ajmaline* (éluée par l'éther-méthanol).

b) *Fraction acétique* : Après alcalinisation par l'ammoniaque, on extrait par l'éther les bases déplacées. La solution étherée lavée, séchée et évaporée, laisse un résidu pesant 2,33 g qui est repris par quelques ml de méthanol avec formation d'un amas de cristaux qu'on sépare (0,50 g) F : 147° (T.C.), après recristallisation F : 156° (T.C.), identifiés à l'*ajmaline*.

Les EM fournissent encore 0,16 g de cristaux identiques aux précédents.

Rendements pour la totalité des bases extraites :

— *Réserpine* : 4,8 g/kg

— *Ajmaline* : 1,63 g/kg.

V. — Dosage des triméthoxybenzoates totaux dans les extraits de *Rauwolfia*.

Voir : J. POISSON, *Ann. Pharm. Fr.*, 1958, 16, 611.

STRUCTURES.

I. — Réserpine.

Isolée lors de chromatographies de bases de diverses origines et recristallisée dans l'acétone-méthanol.

Fines aiguilles blanches, F : 265° (T.C.) ; 285° (T.C.V.) ; 310° (M.) ; $[\alpha]_D^{20}$ —124° $\pm$ 4° (CHCl₃, c = 0,36). Spectres U.V. et I.R. exactement superposables à ceux d'un échantillon authentique de réserpine extraite de *R. heterophylla* (*). P.F. non déprimé par mélange.

Analyse : pour C₃₃H₄₀O₉N₂ :

Calculé %		C 65,11	H 6,62
Trouvé %		65,22	6,81

II. — Isorésérpine.

On l'isole des EM de cristallisation de la raumitorine qui représentent la fraction de tête, éluee par le benzène, de la chromatographie sur alumine des bases totales de lots de racines de *R. vomitoria* en provenance de SEREDOU. L'isorésérpine cristallise à l'état de chlorhydrate duquel on récupère la base, F : 208° (T.C.).

Par deux cristallisations dans le méthanol, on obtient des petits cristaux blancs F : 212-13° (T.C.) ; $[\alpha]_D^{20}$ — 86° $\pm$ 2° (C₂H₅OH ; c = 0,71) ; — 102° $\pm$ 2° (CHCl₃, c = 0,54).

Spectre U.V. : max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ 228, log ϵ 4,55 ; 303, log ϵ 4,00.

Spectre I.R. : bandes à : 2,93 μ ; 5,89 μ ; 6,14 μ , ces deux dernières d'égale intensité. Il est superposable à celui publié par STOLL et HOFMANN [117] (**).

(*) Laboratoires Riker, dû à l'amabilité de M. KLOHS.

(**) M. HOFMANN a bien voulu nous confirmer l'identité de notre produit avec l'alcaloïde qu'il avait isolé du *R. serpentina*. Nous l'en remercions vivement.

Analyse : pour $C_{23}H_{28}O_5N_2$:

Calculé %	C 66,97	H 6,84	N 6,69
Trouvé %	67,2	6,8	6,8

2 — OCH_3 , calculé % : 22,55 ; trouvé % : 22,2.

III. — Sérédine.

ISOLEMENT DE LA SÉRÉDINE.

Par chromatographie sur alumine des bases totales extraites des racines en provenance de Sérédou, on élue à l'acétone ou mieux, à l'éther-méthanol 95/5, une série de fractions dont les premières abandonnent la sérédine en cristaux microscopiques lourds quand elles sont reprises par le minimum de méthanol. Dans ces fractions, la sérédine se trouve accompagnée d'un produit, jaune en solution diluée, rouge vif en solution concentrée et possédant une fluorescence verte très intense. Il s'agit très probablement d'un dérivé d'oxydation de la sérédine elle-même, car nous avons pu observer sa formation lors de diverses réactions pratiquées sur la base pure et on ne le retrouve pas lorsqu'on opère sur des lots d'alcaloïdes en provenance du Congo ou de la Guinée qui ne donnent pas de sérédine. Il peut servir à repérer le passage de la sérédine lors de la chromatographie.

Les cristaux bruts séparés sont recristallisés trois fois dans l'acétone en donnant de très petits cristaux prismatiques, peu solubles dans la plupart des solvants usuels. F : 291° (T.C.) ; 308° (T.C.V.) ; $[\alpha]_D^{20} - 1^\circ \pm 1^\circ$ ($CHCl_3$ à 0,5 p. 100 d'éthanol, $c = 0,43$) ; $-9^\circ \pm 1^\circ$ (pyridine, $c = 0,64$).

Spectre U.V. : max. $\lambda_{m\mu}$ 228, $\log \epsilon$ 4,44

(Fig. 1) 280, $\log \epsilon$ 3,75

302, $\log \epsilon$ 3,98

Spectre I.R. (dans $CHCl_3$) (Fig. 2) : Bandes à 2,74 ; 2,93 ; 5,96 ; 6,11 ; 6,32 ; 6,73 ; 11,9 μ .

p_{ka} : 6,69 (dans le méthylcellosolve 80 %).

Analyse pour $C_{23}H_{30}O_5N_2$: La sérédine est sublimée à 250° et 0,01 mm.

Calculé %	C 66,64	H 7,30	N 6,76
Trouvé %	66,50	7,34	6,64
Calculé %	3 — OCH_3 : 22,4	2 H ⁺ : 0,48	
Trouvé %	22,5	0,35	

Le dosage de $C-CH_3$ selon KÜHN-ROTH est négatif.

La sérédine donne avec le réactif de Keller une coloration pourpre intense et fugace (virage au brun en dix minutes) ce qui la différencie de la sarpagine pour laquelle la coloration est stable. Avec l'acide nitrique, elle donne une faible coloration orangée et avec le sulfate ferrique sulfurique une belle teinte pourpre.

ACIDE SÉRÉDIQUE.

200 mg de sérédine sont traités pendant 90 minutes à reflux sous azote avec 20 ml de potasse méthanolique 0,25N. On ajoute ensuite, après refroidissement, le volume d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique environ N, exactement déterminé pour neutraliser l'alcali mis en jeu. On sépare sur Schott le chlorure de potassium précipité et le résidu du filtrat est repris par quelques ml du mélange $CHCl_3-CH_3OH$ 5/1 pour éliminer le sel resté en solution. On obtient ainsi une solution jaune foncé à fluorescence verte laissant un résidu pesant 198 mg représentant l'acide sérédique brut. Il n'a pas été possible de faire cristalliser ce produit dans les solvants usuels. Il est totalement insoluble dans le benzène et l'éther, soluble dans le méthanol et le chloroforme. Il se dissout également dans les solutions aqueuses alcalines. Spectre I.R. : Bandes à $3\ \mu$; $5,8\ \mu$; $6,3\ \mu$.

MÉTHYLATION DE L'ACIDE SÉRÉDIQUE.

71 mg d'acide sérédique brut sont dissous dans 5 ml de méthanol, après quoi, on ajoute 20 ml d'une solution étherée de diazométhane et laisse en contact 12 jours à température ambiante. On chasse alors les solvants et l'excès de réactif sous vide. Le résidu est purifié par passages en milieu acide puis alcalin, suivis d'une extraction par le chloroforme. L'extrait chloroformique lavé, séché et évaporé sous vide abandonne 62 mg de bases. Après deux recristallisations dans le méthanol, suivies d'une sublimation à 250° et 0,01 mm, on obtient 40 mg de cristaux blancs identiques à la sérédine : F : 305° (T.C.V. non déprimé par mélange avec un échantillon authentique). Le spectre I.R. est superposable à celui de la sérédine.

ACÉTYLSÉRÉDINE.

200 mg de sérédine sont additionnés de 200 mg d'acétate de sodium fondu et de 10 ml d'anhydride acétique dans un tube

à saponification. On fait bouillir à 165-70° pendant 6 heures sous azote sec. L'anhydride acétique est ensuite chassé sous vide et le résidu brun repris par 10 ml d'eau, alcalinisé par l'ammoniaque et épuisé par l'éther (10 ml et 2 × 5 ml). On obtient par évaporation de l'extrait éthéré 180 mg d'un résidu brun qui abandonne en présence d'un peu de méthanol 70 mg de cristaux jaunâtres d'*acétylsérédine*, F : 260° (T.C.). Ceux-ci recristallisés quatre fois dans le minimum d'acétone donnent 17 mg encore colorés en jaune, F : 279° (T.C.), 286° (TCV)

— *Spectre U.V.* : superposable à celui de la sérédine.

— *Spectre I.R.* : bandes à 2,84 ; 5,82 ; 6,13 ; 6,24 ; 6,4 ; 6,77 ; 8,2 μ .

— $[\alpha]_D^{20}$ — 3° ± 1° (Pyridine — c = 1,37).

— *Analyse* : pour C₂₅H₃₂O₆N₂ :

Calculé %		C 65,77	H 7,07	N 6,14
Trouvé %		65,9	7,0	6,2

OXYDATION DE LA SÉRÉDINE SELON OPPENAUER — SÉRÉDONE.

Les essais d'oxydation sur la sérédine ayant échoué, l'opération a été menée sur l'acide sérédique. 250 mg de sérédine sont saponifiés par la potasse méthanolique 0,25 N comme il a été indiqué ci-dessus. On obtient un résidu jaune pesant 240 mg.

Ce résidu est dissous dans 25 ml de cyclohexanone anhydre que l'on fait bouillir quelques minutes pour chasser l'eau et les solvants entraînés avec l'acide sérédique. On y joint 1250 mg de phénate d'aluminium et chauffe 48 h entre 180° et 200° dans un petit ballon avec réfrigérant ascendant sous atmosphère d'azote sec. Le milieu vire au rouge. Après refroidissement, on ajoute un volume égal d'éther et transvase dans une ampoule à décantation où sont effectués successivement trois lavages par 10 ml de lessive de soude au 1/10, puis trois épuisements par 10 ml d'acide sulfurique à 10 %. Les solutions acides réunies sont lavées deux fois à l'éther pour enlever la cyclohexanone entraînée, puis alcalinisées au carbonate disodique et extraites par le chloroforme (3 × 10 ml). On obtient un extractum jaune orangé à fluorescence verte laissant après séchage et évaporation un résidu de 163 mg présentant une réaction nettement positive avec la dinitro-2,4 phénylhhydrazine.

Le produit de l'oxydation repris par quelques ml de méthanol abandonne 81 mg de cristaux jaunes de *sérédone*, F : 280° (T.C.) qui sont recristallisés dans l'acétone donnant 43 mg fondant à 281° (T.C.) et 303° (T.C.V.). Après une seconde cristallisation dans le même solvant, on sépare des petits cristaux légèrement jaunes F : 307° (T.C.V.). Le spectre U.V. est superposable à celui de la sérédine. Le spectre I.R. montre des bandes à : 2,97 μ — 5,86 μ — 6,12 μ — 6,34 μ — 6,72 μ . $[\alpha]_D^{18}$ — 97° $\pm$ 2° (Pyridine — c = 0,65).

Analyse : pour $C_{21}H_{26}O_3N_2$:

Calculé %		C 71,16	H 7,46
Trouvé %		71,2	7,5

2 — OCH_3 , calculé % : 17,5 ; trouvé % : 18,0.

La sérédone se sublime à 260-70° sous 0,01 mm.

ALLOYOHIMBONE.

200 mg de corynanthidine (α -yohimbine) sont saponifiés par la potasse méthylique 0,25 N en suivant le protocole indiqué pour l'acide sérédique. Le produit de la réaction est oxydé selon OPPENAUER d'après la technique indiquée par A. LE HIR [69] pour aboutir à un résidu jaune de 116 mg, qui est purifié par passage sur une colonne d'alumine au sein du benzène. On élimine les fractions de tête et isole des suivantes 50 mg d'un vernis incolore qui, humecté par quelques gouttes de méthanol, donne 26 mg de cristaux blancs présentant une réaction nettement positive à la dinitro-2-4 phényl-hydrazine, F : 244° (T.C.V.), non déprimé par mélange avec un échantillon authentique *d'alloyohimbone*.

SOMMATION DES SPECTRES I.R. DU DIMÉTHYL-2,3 DIMÉTHOXY-5,6 INDOLE ET DE L' α -YOHIMBINE (*).

On a déterminé dans les mêmes conditions opératoires (appareil BECKMANN I.R. — 2T, mesures en solutions chloroformiques de concentrations équivalentes et sous épaisseur identique) les spectres I.R. de la sérédine d'une part, et d'un mélange équimoléculaire de diméthyl-2,3 diméthoxy-5,6 indole et d' α -yohimbine d'autre part.

Les tracés obtenus sont pratiquement superposables (Fig. 2). Toutes les bandes de l' α -yohimbine et de l'indole substitué se

(*) Due à l'obligeance de M. N. NEUSS (Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Ind. U.S.A.) que je remercie très vivement.

retrouvent dans le spectre de la sérédine avec des différences seulement dans l'intensité des vibrations CH et NH communes aux deux composants de la sommation. Par effet additif, ces vibrations sont plus intenses dans le spectre de cette dernière que dans celui de la sérédine (Bandes à : 2,9 [NH] — 3,5 [CH] — 7,6 [?] 8,9 [?] 10,5 et 11,3 μ [benzène tétra-substitué]).

De très légères différences subsistent dans la région d'identification (7 μ -10 μ) : elles proviennent vraisemblablement d'une interférence des groupes —CH₃ de l'indole substitué.

DISPERSION ROTATOIRE DE LA SÉRÉDINE ET DE L'ALLOYOHIMBONE (Fig. 3).

Les spectres de dispersion rotatoire mentionnés ont été déterminés au laboratoire de M. C. DJERASSI avec un spectropolarimètre électronique RUDOLPH [107] sur les produits suivants en solution dans le dioxanne entre 700 m μ et 300 m μ :

Courbe 1 : Alloyohimbone	c = 0,177 (700-340 m μ) ; c = 0,028 (340-300 m μ).
Courbe 2 : Sérédine	c = 0,122 (700-375 m μ) ; c = 0,024 (362-350 m μ) ; c = 0,012 (340-320 m μ).
Courbe 3 : Yohimbone	Tracée d'après DJERASSI et RINIKER [24].
Courbe 4 : Epi-3 alloyohimbone	c = 0,010 communiquée par M. DJERASSI.

IV. — Raumitorine.

ISOLEMENT DE LA RAUMITORINE.

Par chromatographie sur alumine des bases faibles extraites à l'éther ammoniacal, on élue en tête par le benzène des fractions qui, reprises par quelques ml de méthanol, abandonnent des cristaux d'aspects floconneux. Ces cristaux sont séparés et recristallisés trois fois dans le méthanol. On obtient de fines aiguilles blanches de raumitorine peu solubles dans l'alcool, l'éther, le benzène, plus solubles dans l'acétone et le chloroforme. En présence d'acide nitrique, on observe une coloration orangée et avec le réactif de Keller, une coloration verdâtre stable, F : vers 110° en tube capillaire ouvert (fusion pâteuse), 138° (T.C.V.) ; $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl₃ + 0,5 % d'éthanol — c = 0,54) ; + 19° $\pm$ 1° (acétone — c = 1,43) ; $[M]_D^{20} + 77'' \pm 4''$ (acétone).

Spectre U.V. (Fig. 4) : max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ 228 ($\log \epsilon$ 4,5) ; 280 ($\log \epsilon$ 3,95).

Spectre I.R. dans le nujol (Fig. 5) : Bandes à : 2,87 μ ; 5,89 μ ; 6,17 μ ; 6,72 μ ; 12,4 μ . p_{Ka} : 6,31 (méthylcellosolve à 80 %).

Analyses sur le produit séché à 80° sous 0,01 mm,

p. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$:

Calculé %		C 69,09	H 6,85	N 7,33	O 16,73
Trouvé %		69,09	6,63	7,50	16,85
Calculé %		1 C—CH ₃ 3,9	2 O—CH ₃ 16,22	I H ⁺ 0,26	
Trouvé %		3,6	16,31	0,26	

Absence de groupement $\text{N}(\text{CH}_3)$.

Spectre I.R. dans le chloroforme (Fig. 7) : Déterminé à la concentration de 1 % sous 0,3 mm avec cuve compensatrice de même épaisseur.

Les bandes attribuées aux vibrations (3)C—H se trouvent vers 3,4 μ ; 3,5 μ (2 bandes) ; 3,6 μ .

CHLORHYDRATE DE RAUMITORINE.

Préparé par addition d'acide chlorhydrique à la raumitorine au sein du méthanol (voir chlorhydrate de tétraphylline). Après deux recristallisations dans le même solvant, on obtient de fines aiguilles de *chlorhydrate de raumitorine F* : 269° (T.C.V.).

Spectre U.V. : identique à celui de la base.

Spectre I.R. : bandes vers 4 μ — 4,3 μ et à : 5,9 μ , 6,17 μ , 6,25 μ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 93^\circ \pm 3^\circ$ (éthanol 96° — c = 0,23).

Analyse : pour $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$

Calculé %		C 63,07	H 6,50	N 6,69
Trouvé %		63,6	6,7	6,5

ESSAI D'ACÉTYLATION DE LA RAUMITORINE.

On chauffe pendant 6 heures à 160° sous azote 100 mg de raumitorine avec 100 mg d'acétate de sodium et 2 ml d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel, brun, est dilué avec 25 ml d'eau, alcalinisé par le carbonate disodique et extrait à l'éther. L'extrait éthéré, évaporé à sec, laisse un résidu brun pesant 102 mg que l'on reprend par quelques gouttes de méthanol. Il se forme aussitôt des cristaux légèrement colorés

(56 mg) qui, après deux recristallisations dans le méthanol se révèlent identiques à la raumitorine (spectres I.R. superposables, $F : 138^{\circ}$ (T.C.V.) non déprimé par mélange avec un échantillon authentique). Les EM des cristaux bruts abandonnent encore 10 mg de raumitorine.

RÉDUCTION DE LA RAUMITORINE PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM-LITHIUM. RAUMITOROL.

100 mg de raumitorine sèche sont dissous dans 25 ml d'éther anhydre et additionnés de 200 mg d'hydrure d'aluminium-lithium dans un ballon très sec avec réfrigérant et garde de chlorure de calcium. On chauffe 4 heures, puis on neutralise l'excès d'hydrure par de l'eau, acidifie à pH 1 par l'acide chlorhydrique ajoute 7 g de sel de Seignette dissous dans 30 ml d'eau et un excès de lessive de soude. On agite, puis décante la phase étherée. La phase alcaline est de nouveau épuisée par l'éther (2×20 ml). Les liqueurs étherées, lavées en cascade sur 5 ml d'eau, réunies, séchées et évaporées à sec, laissent un résidu jaune pesant 83 mg constituant le *raumitorol* brut.

Il n'a pas été possible d'obtenir de produit cristallisé à partir de ce résidu. C'est sur ce dernier que les spectres U.V. et I.R. ont été déterminés.

Spectre U.V. : max. $\lambda_{m\mu}$ 227, $\log \epsilon$ 4,37 — min. $\lambda_{m\mu}$ 250, $\log \epsilon$ 3,4 ; 282, $\log \epsilon$ 3,87.

Spectre I.R. bandes à : 3μ (large) — 6,16 et 6,27 μ — 6,4 μ (large).

SAPONIFICATION DE LA RAUMITORINE.

On introduit dans un tube à saponification 100 mg de raumitorine et 5 ml de potasse méthanolique 2 N. On chauffe 5 heures au bain-marie bouillant. On ajoute ensuite la quantité de méthanol chlorhydrique exactement calculée pour neutraliser la potasse mise en jeu (solution de gaz chlorhydrique sec dans le méthanol, standardisée sur la potasse méthanolique 2 N au moment de l'utilisation).

Le précipité de chlorure de potassium formé est séparé sur filtre, lavé avec quelques gouttes de méthanol. Le filtrat est évaporé à sec, sous vide et à basse température, repris par le mélange $\text{CHCl}_3\text{—CH}_3\text{OH}$ 5/1 (2 ml) et filtré. Après en avoir chassé le solvant, il reste un résidu peu coloré (100 mg) qu'il

n'a pas été possible de faire cristalliser (acide raumitorique brut).

Soluble dans les solutions alcalines. Spectre I.R. : bandes vers $3\ \mu$ et $6,3\text{--}6,4\ \mu$ et à $5,8\ \mu$.

MÉTHYLATION DE L'ACIDE RAUMITORIQUE.

Le résidu précédent est dissous dans 2 ml de méthanol et additionné de 50 ml d'une solution de diazométhane dans l'éther anhydre. On laisse en contact 4 jours à température du laboratoire, après quoi on distille à sec, reprend par 10 ml d'eau acétique et extrait au chloroforme (3×5 ml). Les solutions chloroformiques, lavées, séchées et évaporées sous vide laissent un vernis jaune (79 mg). Par lavage avec 1 ml de méthanol, on obtient des cristaux légèrement colorés (F. 120°) qu'on purifie par une nouvelle cristallisation dans le même solvant. On isole ainsi de fines aiguilles blanches qui sont séchées 10 heures à 90° sous 0,01 mm. F : 136° (T.C.V.) non déprimé par mélange avec un échantillon authentique de raumitorine. Les spectres U.V. et I.R. de la raumitorine et du produit de méthylation sont rigoureusement superposables.

CHLORHYDRATE DE LA LACTONE RAUMITORIQUE.

On traite l'« acide raumitorique » préparé comme il a été indiqué par ailleurs. Le produit acide, jaune, obtenu à partir de 200 mg de raumitorine, est dissous dans 10 ml de méthanol auquel on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique méthanolique au 1/20 jusqu'à pH 1. Le méthanol et l'excès d'acide chlorhydrique sont chassés sous vide laissant un résidu jaune pesant 220 mg. Celui-ci, repris par 1 ml d'alcool méthylique laisse un abondant résidu blanc que l'on sépare sur filtre (141 mg). Après trois cristallisations dans le même solvant, on obtient des petits cristaux blancs (25 mg), F : 283° (T.C.), 299° (T.C.V.) de *chlorhydrate de la lactone raumitorique*.

Spectre U.V. (Fig. 6) : max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ 225 ($\log \epsilon$ 4,34) et 278 (3,85).

Spectre I.R. (Fig. 5) : Bandes à $3,17$ — $3,78$ — $3,91$ — $3,96$ — $4,26$ — $5,82$ — $6,16$ — $6,26$ — $6,75\ \mu$.

$[\alpha]_D^{30} + 60^\circ \pm 3^\circ$ (CH_3OH — $c = 0,22$).

Analyse : Sur le produit recristallisé trois fois dans le méthanol et séché 10 h. à 100° sous 0,01 mm, pour $C_{23}H_{31}O_5N_2Cl$:

Calculé %		C 61,25	H 6,91	3—OCH ₃	20,64
Trouvé %		C 61,3	7,2		19,7

DÉSHYDROGÉNATION SÉLÉNIQUE DE LA RAUMITORINE-ARILINE.

On mêle intimement au mortier d'agate 200 mg de raumitorine avec 150 mg de sélénium. Le mélange introduit dans un tube en pyrex est chauffé 5 mn à 295-300° (bain métallique). On obtient une huile jaune qui distille les deux premières minutes surmontant une résine noire. Le tube est pilé avec du sable et la poudre obtenue introduite dans un petit Soxhlet pour y être épuisée par l'éther pendant 3 h.

L'extractum étheré évaporé laisse un résidu huileux brun. Celui-ci est redissous dans 20 ml d'éther additionnés de 5 ml de méthanol et agité plusieurs heures avec un globe de mercure pour capter les produits sélénisés entraînés (procédé signalé par OURISSON, voir [53]). La solution étherée ensuite filtrée sur 2 g d'alumine puis évaporée à sec laisse un résidu jaune brun (47 mg).

Ce résidu est repris par quelques ml d'éthanol chaud et additionné de 40 mg d'acide picrique dissous dans 5 ml d'éthanol. Après 24 h de séjour en glacière, on sépare un dépôt amorphe brun de 52 mg (PI). Les EM concentrées donnent un dépôt P2 (30 mg).

Les picrates P_1 sont redissous dans l'acétone et traités au charbon actif. La solution acétonique purifiée est évaporée, le résidu repris par 3 ml d'alcool sodé 0,2 N puis 30 ml d'eau et extrait à l'éther (4 × 5 ml). L'extrait étheré évaporé abandonne un vernis brun (32 mg) qu'on sublime à 140° sous 0,01 mm. Une huile jaunâtre distille qu'on fait cristalliser au sein du méthanol en fines aiguilles incolores F : 125-30° (T.C.).

Spectre U.V. (Fig. 8) max. λ_{μ} 212, $\log \epsilon$ 4,44 ; λ_{μ} 327, $\log \epsilon$ 4,44.

Les EM, incristallisables, sont additionnées de quelques gouttes d'une solution alcoolique d'acide picrique. On obtient, après plusieurs jours de séjour en glacière, 3 mg de fines aiguilles jaune d'or, F : 235-40° (T.C.).

Les picrates P_2 sont également nettoyés au charbon actif en solution acétonique. On obtient après concentration 9 mg de petits cristaux jaunes, F : 223° (T.C.).

DESHYDROGÉNATION DE LA RAUMITORINE
PAR LE TÉTRAACÉTATE DE PLOMB : TÉTRADESHYDRORAUMITORINE.

150 mg de raumitorine sèche sont dissous dans 20 ml d'acide acétique anhydre et introduits dans un ballon à trois tubulures, soigneusement séché et comportant un thermomètre, un agitateur vertical avec joint à mercure et une petite ampoule à brome scellée par un tube à chlorure de calcium. On transvase dans cette ampoule un volume calculé, plus un léger excès, d'une solution titrée de tétraacétate de plomb dans l'acide acétique anhydre (*) de façon à n'utiliser que la quantité de réactif oxydant correspondant au départ de quatre atomes d'hydrogène par molécule de raumitorine. Le contenu du ballon est porté à 60° par chauffage au bain d'huile puis maintenu 3 heures à cette température pendant que la solution acétique de tétraacétate est versée régulièrement goutte à goutte par l'ampoule à brome.

On obtient ainsi un liquide rouge dans lequel est vérifiée l'absence d'un excès de tétraacétate à l'aide d'un papier à l'iodure de potassium. On distille les 4/5 de l'acide acétique sous vide, ajoute 25 ml d'eau et épuise le tout par 3×10 ml de chloroforme pour enlever les produits acides.

La solution acétique est ensuite additionnée de glace et d'un excès de soude puis extraite par 2×10 ml de chloroforme. Cette phase chloroformique est rapidement lavée et additionnée de 2 ml de méthanol avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué pour avoir le pH 2. On évapore à sec sous vide, reprend le résidu (22 mg) par 5 ml d'eau acétique à 10 % et ajoute quelques gouttes d'une solution concentrée de perchlorate de sodium. Il se forme un précipité rouge amorphe (20 mg).

Celui-ci est recristallisé dans l'acétone en donnant 7 mg d'un produit microcristallin rouge-orangé, F : 306° (T. C., décomposition).

Spectre U.V. (Fig. 9) : max. $\lambda_{m\mu}$ 235, $\log \epsilon$ 4,47 ; 270, $\log \epsilon$ 4,28 ; 313, $\log \epsilon$ 4,29 ; 385, $\log \epsilon$ 3,8.

La faible quantité obtenue n'a pas permis la détermination du pouvoir rotatoire ni l'analyse.

L'extrait chloroformique obtenu par épuisement du produit de la réaction est alcalinisé par une solution de carbonate diso-

(*) Préparation selon VAVON [122].

dique à 40 %, séché et évaporé à sec. Le résidu brun (80 mg) repris par 5 ml de benzène est chromatographié sur 2,5 g d'alumine.

L'élution successivement par le benzène, l'éther et l'acétone donne des produits colorés d'où il n'a pas été possible de faire cristalliser la raumitorine.

DESHYDROGÉNATION DE LA RAUMITORINE
PAR LE TÉTRAACÉTATE DE PLOMB.
TRAITEMENT DES PRODUITS DE DESHYDROGÉNATION
PAR LE BOROHYDRURE DE POTASSIUM.

180 mg de raumitorine sont oxydés comme il est indiqué ci-dessus. Le produit de la réaction est concentré au 1/5 de son volume par distillation de l'acide acétique sous vide. On lui ajoute 20 ml d'eau glacée, puis 10 ml de chloroforme et enfin 10 ml de lessive de soude goutte à goutte en agitant vigoureusement. La couche chloroformique rouge est décantée le plus rapidement possible dans un erlenmeyer contenant 5 ml de méthanol et 2 ml de méthanol chlorhydrique 1 N. Cette opération doit être courte pour éviter l'oxydation des bases quaternaires en milieu alcalin concentré. On réalise une seconde extraction de la phase alcaline par 10 ml de chloroforme qu'on joint aux précédents. Les solutions chloroformiques réunies sont séchées et distillées à sec laissant un résidu jaune.

Ce résidu est repris par 10 ml de méthanol auxquels on ajoute 200 mg de borohydrure de potassium. On chauffe 1 heure à reflux. Le mélange qui a viré au brun est neutralisé, évaporé à sec, repris par 20 ml d'eau et extrait à l'éther (3 × 10 ml). La solution étherée jaune laisse un résidu de 140 mg qui est repris par le benzène (5 ml) et chromatographié sur 3,6 g d'alumine. On élue par le benzène puis l'éther et recueille ainsi 90 mg de bases d'où on peut faire cristalliser au sein du méthanol 30 mg de petites aiguilles légèrement jaunes. Après recristallisation dans le même solvant, on obtient des cristaux incolores, F : 135° (T.C.V.) non déprimé par mélange avec de la *raumitorine*. *Spectre I.R.* superposable à celui de la raumitorine.

DESHYDROGÉNATION DE LA RAUMITORINE
PAR L'ACÉTATE MERCURIQUE :
PERCHLORATE DE DESHYDRO-3,4 RAUMITORINE.

On suit le protocole indiqué par WENKERT et ROYCHAUDHURI [124].

100 mg de raumitorine sèche placés dans un tube à saponification sont dissous dans 5 ml d'acide acétique. On ajoute 450 mg d'acétate mercurique et on chauffe 5 heures à 90°. Le milieu réactionnel vire rapidement au rouge verdâtre pendant que se forme un dépôt blanc micacé. Après refroidissement, le dépôt est séparé sur Schott et le filtrat obtenu saturé d'hydrogène sulfuré après addition d'un égal volume d'eau et de 0,5 ml d'acide chlorhydrique pur. On chauffe pour coaguler le sulfure et sépare celui-ci par filtration sur kieselguhr.

Le filtrat jaune clair est additionné de quelques gouttes d'une solution concentrée de perchlorate de sodium : il se forme aussitôt un abondant précipité microcristallin jaune de perchlorate de *deshydro-3,4 raumitorine* qui est abandonné 24 h en glacière, puis séparé sur filtre. Rt. : 87 mg (70 %).

Le perchlorate brut, recristallisé dans le méthanol, donne de fines aiguilles jaune d'or, F : 286° (T.C.). On recristallise encore deux fois dans le même solvant. F : 294° (T.C.) avec décomposition.

Analyse : pour $C_{22}H_{25}O_8N_2 Cl$

Calculé %		C 54,94	H 5,24
Trouvé %		55,3	5,5

$[\alpha]_D^{20} + 282^\circ \pm 3^\circ$ (acétone — c = 0,545).

$[M]_D^{20} + 1356^\circ \pm 13^\circ$ (acétone).

Spectre U.V. (Fig. 8).

— en milieu neutre (éthanol) : max. $\lambda_{m\mu}$ 235, log ϵ 4,30 —
 $\lambda_{m\mu}$ 370, log ϵ 4,41.

— en milieu alcalin (éthanol) : max. $\lambda_{m\mu}$ 230, log ϵ 4,46 —
 $\lambda_{m\mu}$ 310, log ϵ 4,32.

HYDROGÉNATION DE LA DESHYDRO-3,4 RAUMITORINE
PAR LE BOROHYDRURE DE POTASSIUM.

On chauffe pendant une heure sur bain-marie bouillant 30 mg de perchlorate de deshydro-3,4 raumitorine dissous dans 5 ml de méthanol et additionnés de 100 mg de borohydrure de

potassium. Le milieu se décolore en grande partie. On neutralise alors l'excès de borohydrure de potassium par addition de 10 ml d'eau et épuise le résidu par l'éther (3×5 ml). L'extract éthéré évaporé laisse un dépôt pesant 22 mg lequel, recristallisé deux fois dans le méthanol, donne 10 mg de cristaux identiques à la *raumitorine*, F : 137° (T.C.V.) non déprimé par mélange avec un échantillon authentique.

Spectres I.R. superposables.

$[\alpha]_D^{25} + 49^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3 — c = 0,28).

V. — Sarpagine.

SARPAGINE. ISOLEMENT.

Les cristaux de *sarpagine* séparés directement des bases faibles totales extraites par l'éthanol à 95° contenant 2 % d'acide acétique sont purifiés par deux cristallisations dans l'éthanol suivies d'une sublimation à 280° sous 0,01 mm.

On obtient des petits cristaux prismatiques insolubles dans la plupart des solvants usuels et donnant une coloration pourpre stable avec le réactif de Keller.

F $> 360^\circ$ (T.C.V.) ; $[\alpha]_D^{25} + 55^\circ \pm 2^\circ$ (Pyridine — c = 0,76) ; p_{Ka} 7,17 (cellosolve).

Spectre U.V. (Fig. 10) — en milieu neutre (éthanol) :

max. $\lambda_{m\mu}$ 230, $\log \epsilon$ 4,34 ; max. $\lambda_{m\mu}$ 278, $\log \epsilon$ 3,93 ;

— en milieu alcalin (éthanol + KOH) : max. $\lambda_{m\mu}$ 276, $\log \epsilon$ 3,88 ; max. $\lambda_{m\mu}$ 322, $\log \epsilon$ 3,60.

Spectre I.R. (Fig. 11) : Bandes à 2,94 ; 6,17 ; 6,27 ; 12,5 μ .

Exactement superposable à celui d'un échantillon authentique de sarpagine (*).

Analyses : pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ (produit sublimé).

Calculé % C 73,52 H 7,14 N 9,03

Trouvé % 73,5 7,2 9,25

Absence de OCH_3 et de NCH_3 .

Dosage des groupes C—CH₃ selon KÜHN-ROTH :
pour 1 C—CH₃ :

Calculé % 4,84

Trouvé % 3,07

(*) Origine : RIKER Laboratories, que je remercie très sincèrement.

Dosage des « H » mobiles impossible, la sarpagine étant insoluble dans l'anisole.

Equivalent calculé d'après le dosage potentiométrique = 317 (théorie = 310).

ESSAI D'HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE LA SARPAGINE.

On soumet à l'hydrogénation à pression et température ambiantes, en présence de palladium réduit de son oxyde (palladium Adams), 110 mg de sarpagine amenée à l'état de chlorhydrate en suivant le protocole indiqué pour la tétraphylline (voir p. 104).

L'absorption d'hydrogène est négligeable et on récupère à la fin de l'opération 103 mg de bases qui sont recristallisées au sein du méthanol, donnant 83 mg de petits cristaux, $F > 340^{\circ}$ (T.C.). Ceux-ci, sublimés à $250-80^{\circ}$ et 0,01 mm, ont un spectre I.R. exactement superposable à celui de la sarpagine.

Les EM des cristaux précédents, violacées, abandonnent après concentration plusieurs mg de cristaux également identiques à la sarpagine.

O-MÉTHYL-SARPAGINE.

A) 157 mg de sarpagine et 172 mg de chlorure de triméthyl-anilinium, en solution dans 2,5 ml d'alcool amylique renfermant 24 mg de sodium, sont chauffés 2 heures à 140° sous un courant d'azote. Après élimination du solvant sous vide, le résidu huileux est repris par 10 ml d'eau acétique au 1/10. La solution acétique, lavée par 5 ml d'éther de pétrole, alcalinisée à pH 12 par la soude est épuisée par le chloroforme.

La phase chloroformique, après lavage à l'eau, est séchée et évaporée à sec. Le résidu brun repris par le méthanol donne, après un long séjour à la glacière, 20 mg de cristaux prismatiques, $F : 207^{\circ}$ (T.C.). Après recristallisation dans l'acétone, on obtient des paillettes nacrées, $F : 208^{\circ}$ (T.C.).

Le spectre U.V. dans l'éthanol est très voisin de celui de la sarpagine, mais non déplacé en milieu alcalin (Fig. 10).

Le spectre I.R. est superposable à celui de la lochnérine et de l'alcaloïde C [82] (Fig. 11).

Cette identité est confirmée par le point de fusion non déprimé du mélange, $F. 207^{\circ}$, soit avec la lochnérine, soit avec un échantillon d'O-méthyl sarpagine de référence.

Après addition d'un excès de chlorure d'ammonium et extraction de la phase alcaline par l'acétate d'éthyle, on récupère 10 mg de sarpagine non méthylée.

B) A la solution de 150 mg de sarpagine dans 5 ml de méthanol, on ajoute une quantité suffisante d'acide chlorhydrique en solution méthanolique pour porter le pH à 2. Après élimination du solvant et de l'excès d'acide chlorhydrique sous vide, le résidu obtenu est repris par 25 ml de méthanol et 50 ml d'une solution étherée renfermant environ 1,5 g de diazométhane. Après un contact de 6 jours à la glacière, l'excès de diazométhane est détruit par l'acide acétique et on distille à sec sous vide. Le résidu, peu coloré, est repris par 10 ml d'eau, alcalinisé par un excès de soude et extrait par l'éther (trois fois 10 ml). Les solutions étherées, lavées, séchées, sont distillées à sec.

Le résidu (55 mg) est traité par 1 ml d'acétone. Il se forme rapidement de fines aiguilles donnant par la suite de volumineux cristaux blancs.

On recueille 30 mg (F : 204°) qui, après purification par recristallisation dans l'acétone, fournissent 25 mg d'aiguilles, F : 207° (T.C.V.).

Les spectres U.V. et I.R. sont exactement superposables à ceux de l'alcaloïde C (loc. cit.).

Analyse : pour $C_{20}H_{24}O_2N_2$:

Calculé %		C 74,04	H 7,46	OCH ₃	9,57
-----------	------	---------	--------	------------------	------

Trouvé %		74,0	7,6		10,1
----------	------	------	-----	--	------

Des EM alcalines, on récupère 24 mg de sarpagine.

O—O'—DIACÉTYLSARPAGINE (d'après BODENDORF [12]).

100 mg de sarpagine dans 3 ml d'anhydride acétique sont chauffés 30 minutes au bain-marie bouillant. L'excès de réactif est chassé sous vide. Le résidu est repris par 3 ml d'acide acétique au 1/10. La solution acétique, alcalinisée par la soude, est épuisée par deux fois 5 ml d'éther. La solution étherée, distillée à sec, fournit un résidu blanc de 120 mg. On fait cristalliser dans le benzène et sépare 67 mg de fines aiguilles, F : 238° (T.C.).

Spectre U.V. : max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ 231, log ϵ 4,45 ; 284, log ϵ 3,83.

Analyse : pour $C_{23}H_{26}O_4N_2$:

Calculé %		C 70,03	H 6,64	N 7,10	"H" 0,26
-----------	------	---------	--------	--------	----------

Trouvé %		69,9	6,8	7,0	0,23
----------	------	------	-----	-----	------

VI. — Rauvomitine et tétraphyllicine.

RAUVOMITINE. PURIFICATION ET ISOLEMENT.

Par saponification, on met en évidence dans les fractions élues par le benzène-acétone 98/2 de la chromatographie des bases faibles totales obtenues d'un lot de racines de la Côte d'Ivoire, un alcaloïde-ester triméthoxybenzoïque indolinique.

Divers essais de cristallisation de ce dernier s'étant révélés infructueux, la base a été purifiée par deux méthodes différentes.

1°) Chromatographie sur alumine :

1 g de base brute dissous dans 50 ml de benzène est chromatographié sur 30 g d'alumine. On élue successivement par le benzène et le benzène-acétone 99/1, ce qui donne au total 0,685 g. Cette fraction purifiée cristallise au sein de l'éthanol dilué en fines aiguilles blanches de *rauvomitine*, F : 107° (0,200 g).

2°) On utilise la méthode indiquée par BANES [8] pour purifier la réserpine avant dosage. 100 mg de bases brutes sont dissous dans 30 ml de chloroforme et additionnés de 250 ml d'isooctane, puis de 30 ml d'acide citrique à 2 %. On agite et on décante la couche citrique qu'on lave par 20 ml d'isooctane, alcalinisé par le carbonate disodique et extrait à l'éther (30 ml et 20 ml). L'extrait éthéré, évaporé, abandonne un résidu incolore de 82 mg., lequel cristallise en présence d'éthanol-eau en fines aiguilles blanches de *rauvomitine* (35 mg), F : 108° (T.C.).

La base ainsi obtenue est recristallisée deux fois dans l'éthanol à 50°, F : 110° (T.C.) ; 111° (T.C.N.).

Spectre U.V. (Fig. 14) : max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ 210, $\log \epsilon$ 4,65 ; 252, $\log \epsilon$ 4,15. Ce spectre est exactement superposable au tracé obtenu par sommation des spectres de la tétraphyllicine et du triméthoxybenzoate de méthyle.

Spectre I.R. (Fig. 13) : Bandes à 3,30 μ — 5,86 μ — 6,07 μ — 6,23 μ — 6,28 μ — 6,65 μ .

$[\alpha]_D^{20}$ — 173° $\pm$ 2° (CHCl₃ — c = 1,25).

Analyses : sur le produit séché 30 h à 90° sous 0,01 mm.

— pour C₃₀H₃₄O₅N₂ :

Calculé %	C 71,69	H 6,82	N 5,57
Trouvé %	71,8	6,9	5,7

· 3 OCH_3 : Calculé % : 18,52 ; trouvé % : 18,5.
 pK_a : 6,86.

HYDROLYSE ALCALINE DE LA RAUVOMITINE.

On part de la rauvomitine brute telle qu'on l'obtient par élution au benzène-acétone 98/2 lors de la chromatographie des bases très faibles extraites du *R. vomitoria* de la Côte d'Ivoire (EM de la résérpine).

1,28 g de bases sont introduits dans un ballon à saponification avec 50 ml de potasse méthanolique 2 N. On fait bouillir à reflux pendant 90 mn. En moins de 10 mn, il apparaît un abondant précipité cristallin blanc de *tétraphyllicine* qu'on sépare sur Schott à la fin de l'opération (0,453 g), F : 347° (T.C.). Les EM sont concentrées à 10 ml sous vide et abandonnées 24 h en glacière. Il se forme un deuxième jet de cristaux identiques aux premiers (0,230 g). F : 345° (T.C.).

Les EM de ces cristaux sont évaporées à sec sous vide, reprises par 30 ml d'eau, amenées à pH 2 par addition d'acide chlorhydrique et extraites par l'éther (20 ml puis 2×10 ml). La solution étherée, séchée et évaporée laisse un résidu jaune pesant 0,547 g. Ce résidu est dissous dans 20 ml de méthanol, alcalinisé par la soude IN et soumis à l'ébullition pendant deux heures. On concentre la solution, l'additionne de 20 ml d'eau et l'épuise en milieu acide comme ci-dessus. On obtient un résidu peu coloré pesant 0,490 g.

Ce résidu, recristallisé dans 1 ml de méthanol, donne 0,350 g de cristaux blancs que l'on purifie par sublimation sous vide poussé à 140°, F : 169° (T.C.), non déprimé par mélange avec un échantillon d'*acide triméthoxy-3, 4, 5 benzoïque* préparé par méthylation de l'acide gallique à l'aide du sulfate de méthyle. Les spectres I.R. sont superposables.

ETUDE DES PRODUITS CRISTALLISÉS OBTENUS LORS DE LA SAPONIFICATION : TÉTRAPHYLICINE.

Les cristaux réunis (0,683 g) sont recristallisés dans le méthanol, puis sublimés à 240° sous 0,01 mm. Difficilement solubles dans les solvants usuels, ils donnent une coloration rouge cerise avec l'acide nitrique, mais une réaction négative avec le réactif de Keller, F : 345° (T.C., décomposition) ; 349° (T.C.V.).

$[\alpha]_D^{22} + 134^\circ \pm 3^\circ$ ($\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$, 2/5, $c = 0,485$).

$[\alpha]_D^{20} + 20^\circ \pm 1^\circ$ (Pyridine, $c = 0,58$).

Spectre U.V. du type indolinique (fig. 14).

Max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ 248, $\log \epsilon$ 3,97 ; 292, $\log \epsilon$ 3,49 ; non déplacé en milieu alcalin.

Spectre I.R. (fig. 15) : Bandes à 3,28 — 6,22 — 13,1 — 13,5 μ .

p_{Ka} : 3 dosages (produit difficilement soluble dans le méthylcellosolve) : 8,10 — 7,99 — 8,04.

Analyses : sur le produit recristallisé puis sublimé, pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$:

Calculé %		C 77,88	H 7,84	N 9,19
Trouvé %		78,0	7,9	9,2
Calculé %		C—CH ₃ 4,9	N—CH ₃ 4,87	H ⁺ 0,33
Trouvé %		4,1	4,79	0,32

Pas de O—CH₃ dosable selon Zeisel.

Ces constantes sont pratiquement identiques à celles de la tétraphyllicine de DJERASSI [22] $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$:

F : 320-22° (Bloc Köfler) : $[\alpha]_D^{27} + 21^\circ$ (Pyridine) ; $p_{\text{Ka}} = 8,5$.

Spectre U.V. : max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ 250, $\log \epsilon$ 4,07 ; 294, $\log \epsilon$ 3,60.

Spectre I.R. (Nujol) : Bandes à 6,24 et 6,80 μ ,

ainsi qu'à celles de la base $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ obtenue par HAACK et coll. [44].

F : 327° *Spectre U.V.* : max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ 248, $\log \epsilon$ 3,90 ; 292, $\log \epsilon$ 3,45.

CHLORHYDRATE DE TÉTRAPHYLLICINE.

51 mg de tétraphyllicine sont exactement neutralisés par l'acide chlorhydrique au sein du méthanol. Par élimination du solvant, il reste un vernis incolore lequel repris par le méthanol additionné d'éther donne de fines aiguilles blanches de chlorhydrate de tétraphyllicine F : 305° (T.C.) qui sont recristallisées dans le même milieu. F : 341° (T.C.V.).

Spectre I.R. : pas de bande vers 6 μ . Bandes à 3,09-4,04-6,21 μ .

Analyses : sur le produit séché 5 h à 100° sous 0,01 mm pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2 \cdot \text{ClH}$:

Calculé %		C 69,65	H 7,30	N 8,12
Trouvé %		69,78	7,36	7,96

ACÉTYLATION DE LA TÉTRAPHYLICINE.

On fait bouillir 12 h à reflux dans un tube à saponification 100 mg de tétraphyllicine avec 2 ml de benzène et 0,7 ml d'anhydride acétique. On ajoute ensuite 20 ml d'eau, 10 ml d'éther et q.s. d'ammoniaque jusqu'à pH 9. Après agitation, l'éther est décanté et l'extraction continuée avec 2×10 ml d'éther. Les solutions étherées lavées et séchées sont évaporées laissant un résidu de 120 mg qu'il n'a pas été possible de faire cristalliser dans divers solvants.

Par sublimation sous 0,01 mm à 160°, on obtient un vernis incolore également incristallisable. Le spectre U.V. est identique à celui de la tétraphyllicine. Le spectre I.R. montre des bandes à 5,86 — 6,07 — 6,23 et 6,65 — 8,1 μ .

$[\alpha]_D^{21} = 12^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,62$) ; $— 60^\circ \pm 2^\circ$ (Pyridine, $c = 0,52$).

Par saponification à l'aide de la potasse méthanolique IN, on récupère la tétraphyllicine quantitativement. F : 335°, non déprimé par mélange (T.C.). Spectres I.R. superposables. Malgré l'impossibilité d'obtenir le produit cristallisé, il semble bien que l'on aboutisse à une O-monoacétyltétraphyllicine (*).

TRIMÉTHOXYBENZOATE DE TÉTRAPHYLICINE (RAUVOMITINE).

120 mg de tétraphyllicine sont dissous dans 4 ml de pyridine anhydre et additionnés de 450 mg de chlorure de l'acide triméthoxy-3,4,5 benzoïque (**). On laisse en contact 12 jours à l'obscurité dans une fiole soigneusement séchée au préalable et bouchée hermétiquement.

Le milieu réactionnel brun est alors additionné de 70 ml d'eau, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait par l'éther (25 ml, puis 2×20 ml). L'extrait étheré lavé et séché laisse après évaporation un résidu jaunâtre de 190 mg (Rt. : 97 %). Celui-ci est purifié par passage sur alumine au sein du benzène puis de l'éther. Après évaporation et reprise par l'éthanol-eau, il cristallise spontanément de fines aiguilles blanches, F : 107° (T.C.) ; recristallisées dans le même solvant, F : 108° (T.C.). Les spectres I.R. du produit synthétique et du produit naturel sont exactement superposables.

$[\alpha]_D^{20} = 171^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3 — $c = 0,57$).

(*) DJERASSI et FISHMAN [26] étudiant la tétraphyllicine du *R. tetraphylla* parviennent à des résultats analogues.

(**) Préparé par action du chlorure de thionyle sur l'acide triméthoxybenzoïque selon MARCH et STEPHEN [78], F : 79° (K).

HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE LA TÉTRAPHYLICINE
PAR LE PALLADIUM ADAMS — DÉSOXYAJMALINE.

105 mg de tétraphyllicine sont transformés en chlorhydrate par dissolution dans du méthanol, addition d'acide chlorhydrique au 1/20 dans le méthanol jusqu'à pH 1 et évaporation du solvant et de l'excès d'acide sous vide.

D'autre part, on réduit 50 mg d'oxyde de palladium préparé selon ADAMS [112] par agitation au sein du méthanol en présence d'hydrogène.

Après saturation du catalyseur, on ajoute le chlorhydrate de tétraphyllicine dissous dans 10 ml de méthanol et on procède à l'hydrogénation à pression et température ambiantes sous agitation. La réaction est rapide : en 10 mn., 9,6 ml d'hydrogène sont fixés (théorie pour 1 H² = 10,2 ml). On poursuit l'opération pendant 4 h ; au bout de ce temps, l'absorption atteint 10,1 ml.

On filtre alors le milieu réactionnel sur kieselguhr pour en séparer le catalyseur et on évapore à sec sous vide le filtrat. Il reste un vernis incolore (170 mg) qui est repris par 10 ml d'eau, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait au chloroforme. La solution chloroformique lavée, séchée et évaporée laisse un résidu de 100 mg que l'on fait recristalliser dans le méthanol. Il se forme de fines aiguilles blanches de dihydrotétraphyllicine, F : 295° (T.C.) que l'on sublime à 190-200° sous 0,01 mm, F : 307° (T.C.).

Après une nouvelle recristallisation, suivie de sublimation, le P.F. s'élève à 309° (T.C.). Les cristaux obtenus donnent une coloration rouge avec l'acide nitrique.

Analyse sur le produit sublimé, pour C₂₀H₂₆ON₂ :

Calculé %		C 77,31	H 8,44	N 9,02
Trouvé %		77,30	8,35	8,80

p_{Ka} : 8,38 dans le méthylcellosolve. Equivalent : 314 (calculé : 310).

Identification à la désoxyajmaline.

La désoxyajmaline, préparée à partir de l'ajmaline [2], est due à l'obligeance de Sir R. ROBINSON et de J. D. HOBSON. Les constantes ont été déterminées sur le produit sublimé à 190-200° sous 0,01 mm.

Les spectres U.V. et I.R. sont exactement superposables (Fig. 15).

	P.F. (T.C.)	$[\alpha]_D^{22}$ (CHCl ₃ -CH ₃ OH 2/3 ; c = 0,66)
Désoxyajmaline ..	311°	Mélange : + 111°
Dihydrotétraphyllicine	309°	
	310°	+ 112°

DÉSHYDROGÉNATION DE LA DÉSOXYAJMALINE
PAR LE TÉTRAACÉTATE DE PLOMB.
DÉSHYDRODÉSOXYAJMALINE.

375 mg de désoxyajmaline, préparée par hydrogénation catalytique de la tétraphyllicine et sublimée sous vide poussé vers 200°, sont dissous dans 200 ml de benzène anhydre. D'autre part, on évapore à sec sous vide dans un ballon à rodage, un volume de solution acétique de tétraacétate de plomb titrée correspondant à 550 mg du sel. Puis, rapidement et en évitant toute contamination humide, on transvase la solution benzénique de désoxyajmaline dans le ballon contenant le tétraacétate, ajoute 0,7 ml de pyridine anhydre et ferme par un réfrigérant ascendant avec garde de chlorure de calcium.

On chauffe alors 24 h à 80° au bain d'huile. Une faible teinte jaune se développe. La solution benzénique est ensuite décantée, filtrée, lavée deux fois avec 5 ml de soude au demi, puis 5 ml d'eau, et enfin totalement épuisée par trois fois 10 ml de ClH 2N.

Les solutions acides réunies sont lavées avec 10 ml d'éther. Elles donnent une réaction nettement positive avec une solution chlorhydrique de dinitro-2,4 phénylhydrazine. On les alcalinise au carbonate disodique et on extrait les bases déplacées par l'éther (3 × 10 ml).

Les extraits étherés réunis et séchés sont évaporés à sec laissant un résidu jaunâtre pesant 320 mg (Rt. 87 %).

100 mg du produit brut de déshydrogénation sont recristallisés dans l'acétone en donnant 27 mg de *deshydrodésoxyajmaline* en aiguilles feutrées blanches, F : environ 200° (fusion pâteuse) (T.C.) qui sont ensuite sublimées vers 180° sous 0,01 mm. Les microcristaux blancs obtenus fondent à 203° (T.C.) et 238° (T.C.V.).

$[\alpha]_D^{18} + 3^\circ \pm 1^\circ$ (Pyridine — $c = 0,74$).

Spectre U.V. (Fig. 12): max. $\lambda_{m\mu}$ 229, $\log \varepsilon$ 4,50
max. $\lambda_{m\mu}$ 285, $\log \varepsilon$ 3,82

Spectre I.R. : Bandes à 5,89 μ — 6,27 μ — 13,3 et 13,8 μ .

La deshydrodésoxyajmaline donne avec l'acide nitrique une coloration rose feu et avec le réactif de Keller une teinte verdâtre.

Analyses sur le produit recristallisé deux fois dans l'acétone et sublimé.

Pour $C_{20}H_{24}ON_2$:

Calculé %		C 77,88	H 7,84	N 9,08
Trouvé %		77,4	7,9	9,6

RÉDUCTION DE LA DESHYDRODÉSOXYAJMALINE PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM-LITHIUM.

105 mg de deshydrodésoxyajmaline sont dissous dans 25 ml d'éther anhydre, puis additionnés de 200 mg d'hydrure d'aluminium-lithium, dans un ballon bien sec avec réfrigérant à reflux et garde de chlorure de calcium. On chauffe 4 heures à ébullition, puis neutralise l'excès d'hydrure par quelques gouttes d'eau. On acidifie alors par l'acide chlorhydrique, ajoute 7 g de sel de Seignette dissous dans 30 ml d'eau, puis 10 ml de lessive de soude. On agite, décante la couche éthérée et extrait la phase alcaline par 2×20 ml d'éther. Les liqueurs éthérées réunies sont lavées, séchées et évaporées en laissant un résidu blanc pesant 95 mg.

Ce résidu cristallise au sein de l'éthanol dilué en petites aiguilles incolores d'alcool de la deshydrodésoxyajmaline, F : 200° (T.C.). Après cristallisation dans le même solvant, le produit fond à 205° (T.C.).

Spectre U.V. : max. $\lambda_{m\mu}$ 228, $\log \varepsilon$ 4,50 ;
max. $\lambda_{m\mu}$ 283, $\log \varepsilon$ 3,83.

Spectre I.R. : Bandes à 3,2 μ (large) — 6,19 μ — 6,27 μ — 13,3 et 13,8 μ .

$[\alpha]_D^{18} + 7^\circ \pm 1^\circ$ (Pyridine — $c = 1,31$).

Analyse : pour $C_{20}H_{26}ON_2$:

Calculé %		C 77,4	H 8,4
Trouvé %		78,2	8,2

RÉDUCTION DE LA DESHYDRODÉSOXYAJMALINE
SELON WOLFF-KISHNER
(MODIFICATION HUANG-MILONG).

On chauffe 6 h à 200° dans un tube à saponification 130 mg de deshydrodés oxyajmaline avec 7 ml de glycol éthy lénique ayant dissous 400 mg de sodium et 0,6 ml d'hydrate d'hydra zine. Le mélange est ensuite additionné de 50 ml d'eau et extrait à l'éther (3 × 20 ml). L'extrait éthéré évaporé laisse un résidu jaunâtre pesant 120 mg qui est purifié par passage sur alumine (1200 mg) au sein du benzène. On recueille ainsi 95 mg d'huile incolore à légère fluorescence violette qui cris tallise en grosses aiguilles dans l'éther de pétrole en présence de traces de benzène (69 mg), F : env. 180° (T.C.V., fusion pâteuse).

Ces cristaux sont purifiés par sublimation à 150° sous 0,01 mm, recristallisation dans le benzène-éther de pétrole, puis de nouveau sublimation, F : 190° (T.C.V.).

Spectre U.V. : max. $\lambda_{m\mu}$ 230, log ϵ 4,54 ; max. $\lambda_{m\mu}$ 285, log ϵ 3,87.

Spectre I.R. : Bandes à 6,19 μ — 6,27 μ — 13,5 μ — 13,8 μ .

Analyse : pour $C_{20}H_{26}N_2$,

Calculé %		C 81,6	H 8,9
Trouvé %		82,0	8,6

Réactions colorées : coloration rouge feu avec l'acide nitri que et verdâtre avec le réactif de Keller.

$[\alpha]_D^{20}$ — 30° ± 1° (Pyridine — c = 0,97).

VII. — **Sérédamine.** — **Mitoridine.**

Par chromatographie des bases faibles obtenues par per colation à l'éther à froid d'un lot d'écorces de racines récolté à Sérédou, on isole :

— des fractions éluées par l'éther, de fines aiguilles de *sérédamine* cristallisant dans l'acétone, F : 284° (T.C.) ; R_d^t : 1,43 g p. 100 g de bases ;

— des fractions éluées par l'éther-méthanol 95/5, des petits cristaux lourds de *mitoridine*, F : 310° (T.C.) R_d^t : 0,63 g p. 100.

SÉRÉDAMINE.

La sérédamine est recristallisée deux fois dans l'acétone. On obtient de fines aiguilles blanches, F : 284° (T.C.) assez solubles dans le benzène et le méthanol, peu solubles dans l'acétone. Coloration rose pâle avec le réactif de Keller. Coloration violette très intense et stable, après dilution dans l'eau, avec l'acide nitrique. Par sublimation à 200° sous 0,01 mm, on obtient des aiguilles blanches microscopiques, F : 297° (T.C., décomposition), 296-98° (T.C. sous azote).

$[\alpha]_D^{20} + 60^\circ \pm 2^\circ$ ($\text{CHCl}_3 + 5$ p. 1.000 éthanol, $c = 0,74$).
 $p_{Ka} = 7,79$ (méthylcellosolve) — Equivalent = 351.

Spectre U.V. (Fig. 16) Max. $\lambda_{m\mu}$ 253 ($\log \varepsilon$ 3,93) et 290 ($\log \varepsilon$ 3,41).

Spectre I.R. (Fig. 17) : Bandes à 6,21 et 6,28 μ .

Analyses : pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$

Calculé %..	C 75,4	H 7,48	N 7,99	1 —OCH ₃	8,85
Trouvé %..	75,4	7,6	8,5		7,6 (a)
	75,1	7,69	8,37		6,19 (b)
Calculé %.	1 N—CH ₃	4,28	1 C—CH ₃	4,28	1 H ⁺ 0,28
Trouvé %.		4,21		6,56	0,34 (b)

(a) Produit recristallisé dans l'acétone ; (b) Produit sublimé.

MITORIDINE.

La mitoridine est recristallisée deux fois dans le méthanol. On recueille des petits cristaux légèrement rosés, F : 315° (T.C.) ; 321° (T.C.V.). Ceux-ci se subliment à 210° sous 0,01 mm, F : 322° (T.C.V.). Réaction de Keller négative donnant ensuite une teinte lilas au bout de 30 mn. Coloration jaune orangée peu intense avec l'acide nitrique. Test négatif avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine chlorhydrique.

$[\alpha]_D^{18} + 175^\circ \pm 4^\circ$ (Pyridine — $c = 1,04$).

$p_{Ka} = 6,16$ — Equivalent = 321 (calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 = 322,4$).

Spectre U.V. (Fig. 16).

Spectre I.R. (Fig. 17) : Bandes à 5,76 μ et 6,27 μ et doublet à 13,2 - 13,5 μ .

Analyse : sur le produit sublimé, recristallisé dans le méthanol et séché 6 h à 100° sous 0,01 mm.

Pour $C_{20}H_{22}O_2N_2$:

Calculé %		C 74,51	H 6,88	N 8,69
Trouvé %		74,76	6,89	8,83
Calculé % ..	1 OCH_3	9,60	1 N $-CH_3$	4,66
Trouvé % ..		1,09		4,56
				0,31
				0,28

HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE LA SÉRÉDAMINE.

50 mg de sérédamine sont hydrogénés en présence de palladium Adams suivant les modalités notées pour la tétraphyllicine. L'absorption d'hydrogène, lente, est poursuivie pendant 8 heures sous agitation.

Le produit d'hydrogénation recristallisé dans l'acétone a l'aspect de la sérédamine, F : 290° (T.C. scellé sous azote). On le sublime à 200° sous 0,01 mm, F : 296° (T. C., scellé sous azote). L'hydrosérédamine donne également la forte coloration violette en présence d'acide nitrique.

Analyse pour $C_{22}H_{28}O_2N_2$ (sur le produit sublimé) :

Calculé %		C 74,96	H 8,01	N 7,95
Trouvé %		74,4	8,2	8,6

CONCLUSIONS.

Le présent travail a été consacré à l'étude des alcaloïdes des racines d'une apocynacée africaine : le *Rauwolfia vomitoria*, Afz..

J'ai pu isoler des lots de diverses origines 8 alcaloïdes cristallisés non décrits dans cette espèce, dont 5 nouveaux :

1. — Alcaloïdes trouvés dans d'autres *Rauwolfia* :

- . Réserpine : $C_{33}H_{40}O_9N_2$
- . Sarpagine : $C_{19}H_{22}O_2N_2$
- . Isorésérpine : $C_{23}H_{28}O_5N_2$.

2. — Alcaloïdes propres au *R. vomitoria* :

- . Raumitorine : $C_{22}H_{26}O_4N_2$
- . Sérédine : $C_{23}H_{30}O_5N_2$
- . Rauvomitine : $C_{30}H_{34}O_5N_2$
- . Mitoridine : $C_{20}H_{22}O_2N_2$
- . Sérédamine : $C_{22}H_{26}O_2N_2$

auxquels il faut joindre l'ajmaline $C_{20}H_{26}O_2N_2$ signalée quelques années auparavant.

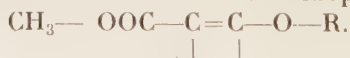
La constitution de trois d'entre eux (résérpine, ajmaline, isorésérpine) étant déjà connue, j'ai entrepris d'élucider celle des autres bases. Les faibles rendements des racines en alcaloïdes cristallisés ne m'ont cependant pas permis une étude aussi complète qu'il aurait été désirable et m'ont incité à un large emploi des méthodes physiques.

Sérédine : Formule XVI.

L'étude des spectres UV et IR suggère la structure d'une *ind*-diméthoxy- α -yohimbine et on peut mettre en évidence chimiquement une fonction ester et un oxhydrile placé en β de celle-ci. L'étude des différences de rotation moléculaire et du spectre de dispersion rotatoire confirment cette constitution.

Raumitorine : Formule XXXI.

C'est une méthoxy-10 ajmalicine comme le montrent les analyses et les spectres UV et IR où se manifeste l'existence du chromophore



La déshydrogénation sélénique rapide conduit à l'ariline (XXX). La raumitorine est isomère de l'aricine du *Cinchona Pelletieriana* Wedd., probablement au niveau des atomes 15 et 20, le carbone 3 ayant même orientation (α) dans les deux cas.

Sarpagine : Formule XLIII.

C'est une base phénolique possédant le chromophore hydroxy-5 indole. La méthylation de l'hydroxyle phénolique aboutit à une O-méthyl sarpagine identifiée à la lochnérine de *Lochnera rosea* L. La déshydrogénation de cette dernière libère une base de type « ariline ». La formule adoptée, et confirmée depuis, rapproche la sarpagine de l'ajmaline.

Rauvomitine : Formule XLVIII.

Alcaloïde indolinique donnant par saponification de l'acide triméthoxy-3,4,5 benzoïque et une base $C_{20}H_{24}ON_2$ identifiée à la tétraphyllicine (XLVb) du *R. tetraphylla* L. Celle-ci hydrogénée donne la désoxyajmaline (XLVa) dont la structure, déduite de celle de l'ajmaline, est connue. La double liaison hydrogénable fait partie d'une chaîne éthyldène.

Mitoridine : Formule LII.

L'étude spectrale et analytique conduit à une constitution provisoire avec un noyau méthoxy-dihydro-indole.

Sérédamine : Egalement dihydroindolique, sa formule brute n'est pas absolument sûre et aucune structure ne peut être avancée.

Les constitutions établies ci-dessus ainsi que celles des autres alcaloïdes actuellement connus dans le *R. vomitoria* amènent quelques remarques :

a) Ces alcaloïdes appartiennent à 4 groupes de structure chimique différente :

- groupe du yohimbane, indolique ;
- » de l'hétéroyohimbane, indolique ;
- » de l'ajmaline, indolinique ;
- » de la sarpagine, indolique ;

reliés entre eux par une nette parenté biogénétique, et pouvant tous être considérés comme dérivant de la condensation

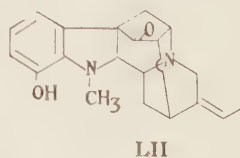
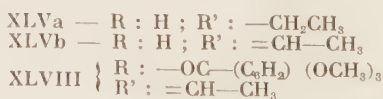
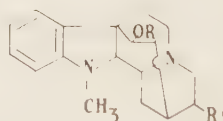
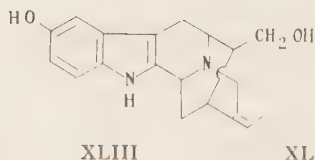
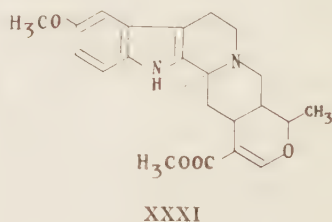
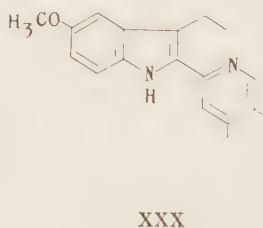
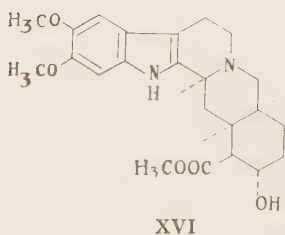
du tryptophane avec la phénylalanine. D'une façon générale, cette constatation s'applique à tous les alcaloïdes des *Rauwolfia*.

b) A l'intérieur de l'espèce *R. vomitoria*, la répartition, tant qualitative que quantitative, des alcaloïdes varie beaucoup suivant les facteurs écologiques. J'ai pu ainsi distinguer dans les lots étudiés trois « variétés chimiques » très différentes dans leur composition, quoique identiques morphologiquement :

1. Racines de la Guinée (Sérédou) : sarpagine, sérédine, raumitorine, isorésérpine, réserpine. Mitoridine et sérédamine dans certains lots. Relativement pauvres en réserpine et en bases fortes.
2. Racines de la Côte d'Ivoire : réserpine et rauvomitine.
3. Racines du Congo : taux élevé en réserpine et en ajmaline.

c) Si l'on compare la distribution des alcaloïdes dans le *R. vomitoria* et dans les autres espèces, on s'aperçoit qu'il est impossible d'attribuer une composition spécifique à une espèce donnée, ni aux diverses espèces de même localisation géographique.

Ce ne sont là cependant que des constatations provisoires, car les alcaloïdes connus à ce jour ne représentent qu'une faible partie du totum basique que l'on peut extraire.



BIBLIOGRAPHIE.

1. AFZELIUS (A.). — *Stirpium in Guinea Medicinalium Species Novae*, 1818-19.
2. ANET (F. A. L.), CHAKRAVARTI (D.), ROBINSON (Sir R.), SCHLITTLER (E.). — *J. Chem. Soc.*, 1954, 1242.
3. ARNOLD (W.), VON PHILIPSBORN (W.), SCHMID (H.), KARRER (P.). — *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 705.
4. AUBREVILLE (A.). — *Flore forestière de la Côte d'Ivoire*, 3 vol. 1936, Larose Ed.
5. BADER (F.), SCHWARZ (H.). — *Helv. Chim. Acta*, 1952, 35, 1594.
6. BADER (F.). — *Helv. Chim. Acta*, 1953, 36, 215.
7. BADER (F.), DICKEL (D. F.), HUEBNER (C. F.), LUCAS (R. A.), SCHLITTLER (E.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 3547.
8. BANES (D.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1955, 44, 408.
9. BEIN (H. J.). — *Pharmacological Reviews*, 1956, 8, 435.
10. BICKEL (H.), SCHMID (H.), KARRER (P.). — *Helv. Chim. Acta*, 1955, 38, 649.
11. BODENDORF (K.), EDER (H.). — *Naturwiss.*, 1953, 40, 342.
12. BODENDORF (K.), EDER (H.). — *Chem. Ber.*, 1954, 87, 818.
13. BOSE (S.). — *Naturwiss.*, 1955, 42, 71 ; *J. Ind. Chem. Soc.*, 1956, 33, 374.
14. CANTORIA (M.), YOUNGKEN (H. W.). — *Am. J. Pharm.*, 1955, 127, 270.
15. CHALMERS (J. R.), OPENSHAW (H. T.), SMITH (G. F.). — *J. Chem. Soc.*, 1957, 1115.
16. CHATTERJEE (A.). — *Forts. Chem. Org. Naturstoffe*, 1953, 10, 390 ; 1956, 13, 346.
17. CHATTERJEE (A.), BOSE (S.). — *Experientia*, 1953, 9, 254.
18. CHATTERJEE (A.), BOSE (S.). — *Experientia*, 1954, 10, 246.
19. CHEVALLIER (A.). — *Flore vivante de l'A.O.F.*, 1938, Paris, Museum Hist. Nat.
20. COOKSON (R. C.). — *Chem. Ind.*, 1953, 337.
21. DALZIEL (J.). — *The useful plants of West tropical Africa*, 1937, Londres.
22. DJERASSI (C.), FISHMAN (J.). — *Chem. Ind.*, 1955, 627.
23. DJERASSI (C.), GORMAN (M.), PAKRASHI (S. C.), WOODWARD (R.B.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 1259.
24. DJERASSI (C.), RINIKER (R.), RINIKER (B.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 6362.
25. DJERASSI (C.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 741.
26. DJERASSI (C.), FISHMAN (J.), GORMAN (M.), KUTNEY (J. P.), PAKRASHI (S. C.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 1217.
27. DORFMAN (L.), FURLLENMEIER (A.), HUEBNER (C. F.), LUCAS (R.), MAC PHILLAMY (H. B.), MÜLLER (J. M.), SCHLITTLER (E.), SCHWYZER (F.), ST-ANDRÉ (A. F.). — *Experientia*, 1953, 9, 368 ; *Helv. Chim. Acta*, 1954, 37, 59.
28. DUBOIS (L.). — *Bull. Agr. Congo Belge*, 1955, 46, 567.
29. EDER (H.). — *Die Pharmazie*, 1955, 10, 236.
30. ELDERFIELD (R. C.), GRAY (A. P.). — *J. Org. Chem.*, 1951, 16, 506.
31. ELDERFIELD (R. C.). — *Festschrift A. Stoll*, 1957, p. 353, Bâle, Birkhäuser Ed.

32. ESDORN (I.), SCHMITZ (H.). — *Die Pharmazie*, 1956, 11, 50.
33. EVANS (W. C.). — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, 8, 120.
34. FAWCETT (F. S.). — *Chem Rev.*, 1950, 47, 219.
35. FEUELL (A. I.). — *Colon. Plants Anim. Prod.*, 1955, 5, I.
36. GOUTAREL (R.), LE HIR (A.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1951, 909.
37. GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.), MATHYS (F.), PRELOG (V.). — *C. R.*, 1953, 237, 1718.
38. GOUTAREL (R.), LE HIR (A.), POISSON (J.), JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1954, 1481.
39. GOUTAREL (R.). — Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1954.
40. GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.), LE HIR (A.), CORRODI (H.), PRELOG (V.). — *Helv. Chim. Acta*, 1954, 37, 1805.
41. GOUTAREL (R.), HOFMANN (A.), JANOT (M.-M.), LE HIR (A.), NEUSS (N.). — *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 156.
42. GROVE (J. F.), WILLIS (H. A.). — *J. Chem. Soc.*, 1951, 877.
43. HAACK (E.), POPELAK (A.), SPINGLER (H.). — *Naturwiss.*, 1955, 42, 47.
44. HAACK (E.), POPELAK (A.), SPINGLER (H.). — *Naturwiss.*, 1955, 42, 627.
45. HAACK (E.), POPELAK (A.), SPINGLER (H.). — *Naturwiss.*, 1956, 43, 328.
46. HAMET (R.). — *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1939, 122, 30 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 627.
47. HAMET (R.), GOUTAREL (R.). — *C. R.*, 1951, 233, 431.
48. HAMET (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 1959.
49. HOCHSTEIN (F. A.). — *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 1516.
50. HOFMANN (A.), FREY (A. J.). — *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 1866.
51. HOLLAND (J. H.). — *The useful plants of Nigeria*, 4 vol., 1908-1922, Londres.
52. INDEX KEWENSIS. — 1893. Oxford, Clarendon Ed. et suppléments.
53. JACQUES (J.), OURISSON (G.), SANDRIS (C.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1955, 1293.
54. JANOT (M.-M.), MENDOZA (R.). — *C. R.*, 1939, 209, 653.
55. JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1946, 535.
56. JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1949, 509 et 659.
57. JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.), AMIN (M.). — *C. R.*, 1950, 230, 2041.
58. JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1951, 588.
59. JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.), LE HIR (A.), AMIN (M.), PRELOG (V.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1952, 1085.
60. JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.), LE HIR (A.), TSATSAS (G.), PRELOG (V.). — *Helv. Chim. Acta*, 1955, 38, 1073.
61. JANOT (M.-M.), LE MEN (J.). — *C. R.*, 1956, 243, 1789.
62. JOST (J.). — *Helv. Chim. Acta*, 1949, 32, 1297.
63. KERHARO (J.), BOUQUET (A.). — *Plantes médicinales et toxiques de la Côte d'Ivoire et Haute Volta*, 1950, Vigot Ed.
64. KIDD (D. A. A.). — *Chem. Ind.*, 1955, 1481.
65. KLOHS (M. W.), DRAPER (M. D.), KELLER (F.), MALESH (W.), PETRACEK (F. I.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 74, 1332.
66. KLYNE (W.). — *Chem. Ind.*, 1953, 1032.
67. LAFFITTE (N.). — *Mission d'étude de la pharmacopée indigène en A.O.F., Sénégal et Soudan*, 1946, O.R.S.C., (dact.).
68. LE HIR (A.), GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1952, 1091.
69. LE HIR (A.). — Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris, 1953.
70. LE HIR (A.), GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1953, 1023.

71. LE HIR (A.), JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1953, 1027.
72. LE HIR (A.), GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1954, 866.
73. LE HIR (A.), GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.), HOFMANN (A.). — *Helv. Chim. Acta*, 1954, 37, 2161.
74. LEONARD (N. J.), ELDERFIELD (R. C.). — *J. Org. Chem.*, 1942, 7, 556.
75. LEONARD (N. J.), HAY (A. S.), FULMER (R. W.), GASH (V. W.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 439.
76. LEWIS (J. J.). — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, 8, 465.
77. MARION (L.). — Communication personnelle, juillet 1957.
78. MARSH (J. T.), STEPHEN (H.). — *J. Chem. Soc.*, 1925, 127, 1633.
79. MENDOZA DAZA (R.). — Thèse de Doctorat en Pharmacie, Paris, 1940.
80. MILLSON (M. F.), ROBINSON (Sir R.). — *J. Chem. Soc.*, 1955, 3362.
81. MONACHINO (J.). — *Economic Botany*, 1954, 8, 349.
82. MORS (W. B.), ZALTMAN (P.), BEEREBOOM (J. J.), PAKRASHI (S. C.), DJERASSI (C.). — *Chem. Ind.*, 1956, 173.
83. MÜLLER (J. M.), SCHLITTLER (E.), BEIN (H. J.). — *Experientia*, 1952, 8, 338.
84. MUKHERJI (B.). — *J. Sci. Ind. Res.*, 1955, 14 A, 1.
85. MUKHERJI (B.), ROBINSON (Sir R.), SCHLITTLER (E.). — *Experientia*, 1949, 5, 215.
86. NEUSS (N.), BOAZ (H. E.), FORBES (J. W.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 3234.
87. NEUSS (N.), BOAZ (H. E.), FORBES (J. W.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4087.
88. NEUSS (N.). — Physical data of indole and dihydroindole alkaloids, 1954-56, Lilly Res. Labor., Indianapolis.
89. NEUSS (N.), BOAZ (H. E.). — *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 1001.
90. NGUYEN AN' CU, GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 1292.
91. ORAZI (O. O.), CORRAL (R. A.), HOLKER (J. S. E.), DJERASSI (C.). — *J. Org. Chem.*, 1956, 979.
92. PARIS (R.), MENDOZA (R.). — *Bull. Sci. Pharmacol.*, 1941, 48, 146.
93. PARIS (R.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1943, 1, 138.
94. PARIS (R.), DILLEMANN (G.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1957, 15, 310.
95. PENICK. — *Brevet Anglais*, n° 759. 314.
96. PERROT (E.). — Où en est l'Afrique Occidentale Française ? 1939, Larose Ed.
97. PHILLIPS (D. D.), CHADHA (M. S.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1955, 44, 553.
98. PICHON (M.). — *Bull. Soc. Bot. France*, 1947, 94, 31.
99. POISSON (J.), LE HIR (A.), GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.). — *C. R.*, 1954, 238, 1607.
100. POISSON (J.), LE HIR (A.), GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.). — *C. R.*, 1954, 239, 302.
101. POISSON (J.), GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.). — *C. R.*, 1955, 241, 1840.
102. POISSON (J.), GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 1703.
103. POISSON (J.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 610.
104. PRELOG (V.), HÄFFLIGER (O.). — *Helv. Chim. Acta*, 1949, 32, 1851.

105. ROBINSON (Sir. R.). — Festschrift A. Stoll, 1957, p. 457, Bâle, Birkhäuser Ed.
 106. ROSENKRANTZ (H.), GUT (M.). — *Helv. Chim. Acta*, 1953, 36, 1000.
 107. RUDOLPH (M.). — *J. Opt. Soc. Am.*, 1955, 45, 50.
 108. SAXTON (J. E.). — *Quart. Rev.*, 1956, 10, 108.
 109. SCHLITTLER (E.), SCHWARZ (H.). — *Helv. Chim. Acta*, 1950, 33, 1463.
 110. SCHLITTLER (E.), SCHWARZ (H.), BADER (F.). — *Helv. Chim. Acta*, 1952, 35, 271.
 111. SCHLITTLER (E.), MÜLLER (J. M.). — Brevet Suisse n° 313.680 (1956) ; Brevet U.S. n° 2.752.351 (1956).
 112. SHRINER (R. L.), ADAMS (R.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1924, 46, 1683.
 113. SIDDIQUI (R.), SIDDIQUI (S.). — *J. Ind. Chem. Soc.*, 1931, 8, 667 ; 1932, 9, 539 ; 1935, 12, 37 ; 1939, 16, 421.
 114. STAUFFACHER (D.), HOFMANN (A.), SEEBECK (E.). — *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 508.
 115. STEENHAUER (A. J.). — *Pharm. Weekblad.*, 1954, 89, 161 et 617.
 116. STOLL (A.), HOFMANN (A.). — *Helv. Chim. Acta*, 1953, 36, 1143.
 117. STOLL (A.), HOFMANN (A.), BRUNNER (R.). — *Helv. Chim. Acta*, 1955, 38, 270.
 118. STORK (G.), HILL (R. K.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 495.
 119. TALAPATRA (S. K.), CHATTERJEE (A.). — *Science and Culture*, 1957, 22, 692.
 120. ULSHAER (P. R.), TAYLOR (W. I.), NUGENT (R. H.). — *C. R.*, 1957, 244, 2989.
 121. VAN TAMELEN (E.), SHAMMA (M.), ALDRICH (P.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 4628.
 122. VAVON (G.), DULOU (R.), LOZAC'H (N.). — *Manipulations de Chimie organique*, 1946, Masson Ed.
 123. VELLUZ (L.), MULLER (G.), JOLY (R.), NOMINE (G.), ALLAIS (A.), WARNANT (J.), BUCOURT (R.), JOLLY (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1958, 673.
 124. WENKERT (E.), ROYCHAUDHURI (D. K.). — *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 1315.
 125. WENKERT (E.), ROYCHAUDHURI (D. K.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 6418.
 126. WENKERT (E.), ROYCHAUDHURI (D. K.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 1519.
 127. WITKOP (B.). — *Ann.*, 1943, 554, 83.
 128. WITKOP (B.), PATRICK (J. B.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 5603.
 129. WOODSON (R. E.), YOUNGKEN (H. W.), SCHLITTLER (E.), SCHNEIDER (J. A.). — *Rauwolfia*, 1957, Boston, Little Brown and Co Ed.
 130. WOODWARD (R. B.). — *Angew. Chem.*, 1956, 68, 13.
 131. WOODWARD (R. B.), BADER (F. E.), BICKEL (H.), FREY (A. J.), KIERSTEAD (R. W.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 2023 et 2657.
 132. Symposium sur les *Rauwolfia*, Calcutta, 1956, in *Ind. J. Pharm.*, 1956, 18, n° 4 à 7.
-

TABLE DES MATIÈRES.

	Pages
Introduction	11
Partie théorique.	
1. — GÉNÉRALITÉS SUR LES RAUWOLFIA	15
2. — GÉNÉRALITÉS SUR LE RAUWOLFIA VOMITORIA Afz	16
3. — LES ALCALOÏDES DU RAUWOLFIA VOMITORIA. — TRA- VAUX PERSONNELS.	
<i>Partie extractive</i>	18
<i>Partie chimique :</i>	
. Alcaloïdes du groupe Yohimbane — Sérédine.....	26
. Alcaloïdes du groupe de l'hétéroyohimbane — Rau- mitorine	37
. Sarpagine	50
. Alcaloïdes du groupe de l'ajmaline — Rauvomitine — Tétraphyllicine	58
. Sérédamine — Mitoridine	65
Partie expérimentale	71
1. — EXTRACTIONS :	
I) Comparaison des méthodes d'extraction sur un même lot de racines	73
II) Etude des lots de racines de Sérédou :	
— Extractions et chromatographies	74
— Recherche des esters triméthoxybenzoïques	78
— Séparation de l'isoréserpiline	78
III) Etude des lots de racines en provenance de la Côte d'Ivoire	79
IV) Etude d'un lot de racines provenant du Congo Belge.	82
V) Dosage des triméthoxybenzoates totaux dans les ex- traits de Rauwolfia	83
2. — STRUCTURES :	
I) Réserpine (Identification)	84
II) Isoréserpiline (Identification)	84

III) Sérédine	85
IV) Raumitorine	89
V) Sarpagine	97
VI) Rauvomitine — Tétraphyllicine	100
Deshydrodésoxyajmaline	105
VII) Sérédamine — Mitoridine	107
Conclusions	110
Bibliographie	113

DEUXIÈME THÈSE.

Propositions données par la Faculté :

La biosynthèse des alcaloïdes

Vu et approuvé :

Paris, le 22 mars 1958.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

Vu

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.



Achevé d'imprimer le 25 janvier 1960.

Imprimerie M. DECLUME, Lons-le-Saunier — 937-59-460.
janvier 1960 « Dépôt légal 1^{er} trimestre 1960 — N° 5012 ».

